

Synthese und Eigenschaften von 3-Acyl-Lactamen

Egmont Baumann

1982

Synthese und Eigenschaften von 3-Acyl-Lactamen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München



vorgelegt von
Egmont Baumann

aus Grünwald

München 1981

Synthese und Eigenschaften von 3-Acyl-Lactamen

Abgefragt Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades
an der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München



Vorgelegt von
Edmund Beermann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin
Tag der mündlichen Prüfung: 25. 2. 1982

Meiner Mutter gewidmet

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden meinen herzlichen Dank aus.

Fräulein E. Visintainer danke ich für Ihre Mitarbeit im Labor.

THEORETISCHER TEIL

Inhaltsverzeichnis

<u>Theoretischer Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	5
3. Darstellung von 3-Acylpyrrolidinonen	6
3.1 Umsetzung mit Aminalester	6
3.1.1 Reaktionen des 1-Phenyl-3-dimethylamino-methylen-pyrrolidinon-2	7
3.1.2 Hydrolyse	7
3.1.3 Versuch des Aminaustausches	8
3.1.4 Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen	8
3.1.5 Hydrierung von 1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidinon-2	10
3.1.6 Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	11
3.2 Umsetzung von N-Methyl- und N-Phenylpyrrolidinon mit Phosgen	14
3.3 Esterkondensationen	17
3.3.1 Kondensation von N-Phenylpyrrolidinon mit Salicylsäureester	20
3.3.2 Darstellung von 1-Phenyl-3-(2-mercaptobenzoyl)-pyrrolidinon-2	23
3.3.3 Versuche zur Kondensation von N-Phenylpyrrolidinon mit Anthranil- und N-Methylanthranilsäuremethylester	26
3.4 Kondensation von N-Phenylpyrrolidinon mit β -Ketoestern	30
3.4.1 Reaktionen des 1-Phenyl-3-benzoylacetylpyrrolidinon-2	32

3.4.2	Umsetzung mit Aminalester und Formamidacetal	32
3.4.3	Umsetzung mit o-Phenylendiamin	34
3.5	Versuche zur Darstellung eines Pyrono-[2,3-b]-pyrrols, ausgehend von einem Δ^4 -Pyrrolon	37
3.5.1	Darstellung von 1,4-Diphenyl-5-Bis-(methylthio)-methylen- Δ^3 -pyrrolin-2-on	40
3.5.2	Darstellung von 1,4-Diphenyl-5-dimethylamino-methylen- Δ^3 -pyrrolon-(2)-3-carbaldehyd	42
3.5.3	Umsetzung von 1,2-Dimethyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-carbonsäureethylester nach Vilsmeier	45
3.6	Esterkondensation von 6- und 7-Ring-lactamen	47
3.6.1	Kondensation von N-Benzylcaprolactam mit Salicyl-, Thiosalicyl- und N-Methyl-anthranilsäureester	50
4.	Verhalten von 1-Phenyl-3-(2-hydroxybenzoyl)-pyrrolidinon-2 unter Acyl-lactam-Umlagerungsbedingungen	53
4.1	Umsetzung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-aminophenyl-butan-1-on mit N,N-Dimethylformamidacetal	54
5.	Reduktion der 3-Acylpyrrolidinone mit Natriumborhydrid	56
6.	Ringschluß von 1-Phenyl-3-(2-hydroxybenzoyl)-pyrrolidinon-2	58

7.	Röntgenstrukturanalyse von 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on	66
8.	Darstellung von 3-(2-Phenylamino-ethyl)-4-hydroxy-cumarin-hydrochlorid	71
9.	Reaktionen des 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on	73
9.1	Umsetzung mit Tetraphosphordecasulfid	73
9.2	Salzbildung mit Perchlorsäure	74
9.3	Dehydrierung mit Dichlor-dicyan-benzochinon	76
9.4	Reduktion mit Na-Amalgam	79
9.5	Darstellung der 1-Phenyl-2-(2-hydroxyphenyl)-pyrrol-3-carbonsäure	80
9.5.1	Methylierung der 1-Phenyl-2-(2-hydroxyphenyl)-pyrrol-3-carbonsäure	81
10.	Cyclisierung von 1-Phenyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2	83
10.1	Reaktionen des Cyclisierungsprodukts	85
10.1.1	Oxidation mit Dichlor-dicyan-benzochinon	86
10.1.2	Alkalische Hydrolyse von 1-Phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on	88
10.1.3	Methylierung der 1-Phenyl-2-(2-mercaptophenyl)-pyrrol-3-carbonsäure	89
10.1.4	Umsetzung von 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on mit Tetraphosphordecasulfid	91

11.	Cyclisierung von 1-Phenyl-3-(2-methyl-amino-benzoyl)-pyrrolidinon-2	92
11.1	Alkalische Hydrolyse von 1-Phenyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2	95
11.1.1	Methylierung von 1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylamino-ethyl)-chinolin-2-on	98
11.1.2	Acetylierung von 1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylamino-ethyl)-chinolin-2-on	98
11.1.3	Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on mit DDQ, Tetraphosphor-decasulfid und Perchlorsäure	99
12.	Ringschluß von N-Alkyl-3-acyllactamen mit Pyridinhydrochlorid	103
12.1	Reaktionen von 2,3-Dihydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on	106
12.1.1	Alkylierung	106
12.1.2	Acylierung mit Keten	107
12.1.3	Umsetzung mit Benzoylchlorid	107
13.	Ringschluß der 3-Acylpiperidone	109
13.1	Dehydrierung von 1,2,3,4-Tetrahydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyridin-5-on mit DDQ zum Benzopyrano-[4,3-b]-pyridin-5-on	114
14.	Ringschluß von 1-Benzyl-3-(2-methyl-amino-benzoyl)-piperidon-2	115
15.	Pharmakologische Prüfung	119
15.1	Ergebnisse	119

15.2	Versuchsbeschreibung zur Testung von 1,2-Dimethyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-methylcarboxamid	119
16.	Zusammenfassung	121

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis	126
Experimentelle Angaben	133
Literaturverzeichnis	199

1. Einleitung

Die γ -Aminobuttersäure (GABA, Gamma-amino-butyric acid, 1) wird zu den hemmenden Neurotransmittern gezählt. Sie tritt im Zentralnervensystem als Zwischenprodukt des Aminosäurestoffwechsels in relativ hohen Konzentrationen auf: GABA wird mit Hilfe der Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD) aus

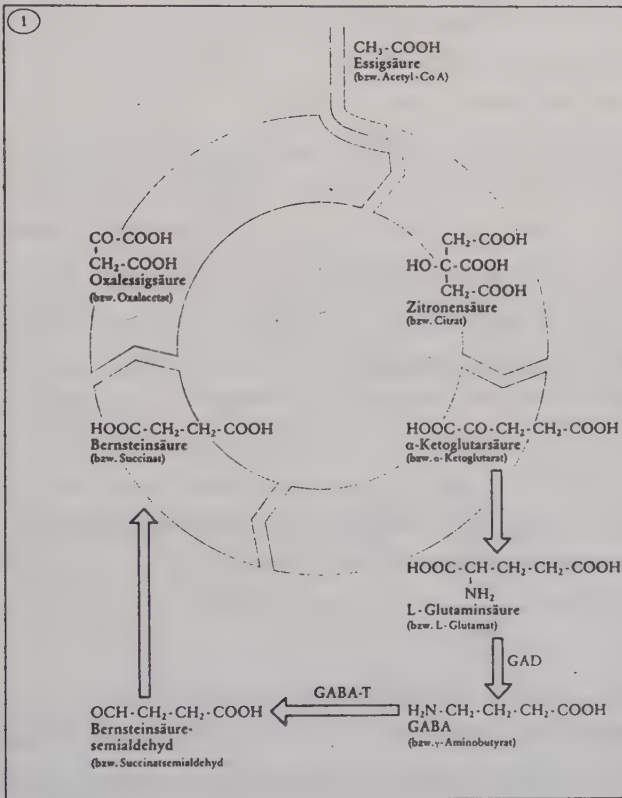


Abb. 1: Biosynthese und Eliminierung von GABA (stark vereinfacht) [2]

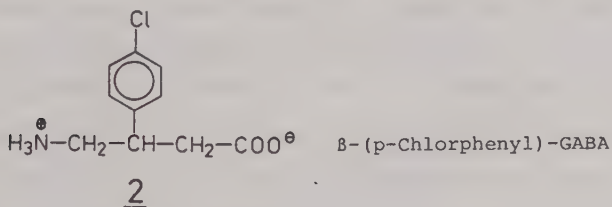
Glutaminsäure gebildet und sie wird durch Einfluß der GABA-Ketoglutarat-Transaminase (GABA-T) in Bernsteinsäuresemialdehyd umgewandelt.

Die Inhibitorfunktion der GABA kommt dadurch zustande, daß GABA durch die Bindung an ihre Rezeptoren, die sich an der Neuronenmembran befinden, eine Öffnung des Chloridionenkanals bewirkt, die negative Ladung im Innern des Neurons verstärkt und so die Auslösung eines Aktionspotentials durch einen erregenden Neurotransmitter, z.B. Acetylcholin, erschwert oder verhindert wird.

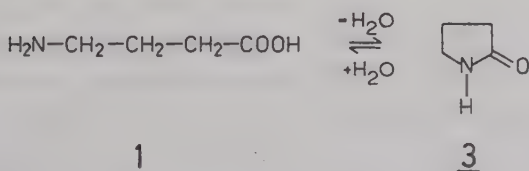
Ein GABA-Mangel im Gehirn führt zur Verringerung der Gedächtnisleistung; so ist bei "seniler Demenz" die Aktivität des GABA bildenden Enzyms GAD um 70 - 90% reduziert. Bemerkenswert ist auch, daß im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Tranquilizern des Benzodiazepintyps festgestellt wurde, daß Benzodiazepine die hemmende Wirkung der GABA verstärken. Da Substanzen, die an den GABA-Rezeptor gebunden werden, den Benzodiazepinrezeptor unbeeinflusst lassen, handelt es sich wahrscheinlich um zwei verschiedene Rezeptoren, die räumlich und funktionell miteinander gekoppelt sein müssen. Der Benzodiazepinrezeptor dient somit als Verstärkersystem für die Inhibitorwirkung der GABA [1].

Da die GABA aufgrund ihres Zwitterionencharakters hoch polar und ausgeprägt hydrophil ist, kann sie die Blut-Hirn-Schranke sowie die lipidreichen Membranen im Zentralnervensystem weder nach innen noch nach außen passieren. Bei oraler oder paren-

teraler Applikation bleibt deshalb selbst bei relativ hohen Dosen die Wirkung aus. Das war der Grund für die Synthese von GABA-Derivaten mit lipophileren Substituenten. Eine solche, sehr wirksame Verbindung ist die β -[p-Chlorphenyl]-GABA 2, die wegen ihrer muskelrelaxierenden Eigenschaften insbesondere bei der symptomatischen Behandlung von multipler Sklerose eingesetzt wird [2].



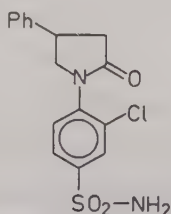
Eine Verbesserung der Verfügbarkeit im Zentralnervensystem läßt sich auch durch den Ringschluß der GABA zum γ -Butyrolactam 3 erreichen. 3 entsteht beim Erhitzen von 1 über den Schmelzpunkt.



Während 1, wie schon erwähnt, in therapeutisch sinnvollen Dosen keine Wirkung zeigt und bei Tieren erst bei 1g/kg Körpergewicht die spontane Motilität verringert, so zeigt 3 die-

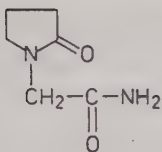
se Wirkung bereits bei 400 mg/kg. Aber auch diese Dosis ist für eine Arzneimittelanwendung noch zu hoch.

1978 untersuchten P.G. Waser, A.J. Ganz und R.W. Pfirrmann eine Reihe von 1-(p-Sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on Derivaten, da Pyrrolidinone eine ähnliche Atomgruppierung besitzen wie die bei der Behandlung von Epilepsie verwendeten Succinimide und Hydantoine. Sie stellten fest, daß diese Verbindungen, insbesondere das 1-(2-Chlor-4-sulfamoyl-phenyl)-3-phenyl-pyrrolidin-2-on 4 sehr gute antikonvulsive Eigenschaften ausweisen [3].



4

Wird der Butyrolactamstickstoff mit einer Acetamidogruppe substituiert, so erhält man das Psychoenergeticum Piracetam 5. 5 wird oral vollständig resorbiert und kann die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren. Piracetam bewirkt eine Aktivierung des Energiestoffwechsels im Gehirn und eine nachweisbare Verbesserung der Gedächtnisleistung; die Substanz wird besonders bei Hirnfunktionsstörungen nach operativen Eingriffen eingesetzt. 5 wird im Körper nicht metabolisiert und nach 2-3 Tagen praktisch vollständig ausgeschieden.



5

Schließlich hat man bei den lipophileren, N-substituierten Butyrolactamen auch andere interessante Wirkungen gefunden, z.B. haben sich N-Aryl-pyrrolidinone als hochwirksame Fungicide erwiesen [4].

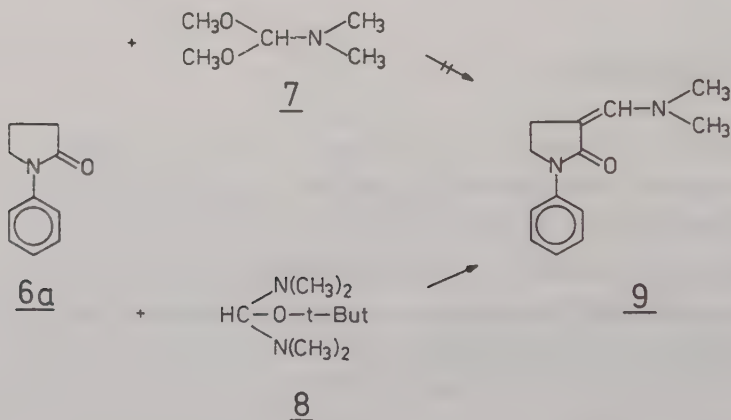
2. Problemstellung

Wegen der vielfältigen und interessanten pharmakologischen Wirkungen der GABA-Derivate sollten 3-Acyl- γ -butyrolactame dargestellt und deren Reaktionsfähigkeit untersucht werden. Geeignet substituierte Acyl- γ -butyrolactame sollten dann wie entsprechende 3-Acyl-oxindole oder -succinimide zu Chromon-Derivaten cyclisiert werden.

3. Darstellung von 3-Acylpyrrolidinonen

3.1 Umsetzung mit Aminalester

CH-acide Verbindungen lassen sich mit Orthoameisensäure-Derivaten, wie z.B. Amidacetalen oder Aminalestern umsetzen [5]-[9]. N-Phenylpyrrolidinon 6a reagierte jedoch nicht mit N,N-Dimethylformamididimethylacetal (7). Erst durch Erhitzen mit dem reaktiveren t-Butylaminalester (8) gelang es mir, die Dimethylaminomethylenverbindung 9 darzustellen.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 9 zeigt bei 3.0 ppm ein Singulett für die beiden Methylgruppen. Von den CH_2 -Gruppen des Fünfringes erscheint eine als Multiplett von 2.8-3.2 ppm, die andere neben dem Ringstickstoff als Triplett bei 3.6-3.9 ppm. Das

olefinische Proton der Enamingruppe erscheint zusammen mit den fünf aromatischen H-Atomen als Multiplett zwischen 6.93 und 7.83 ppm.

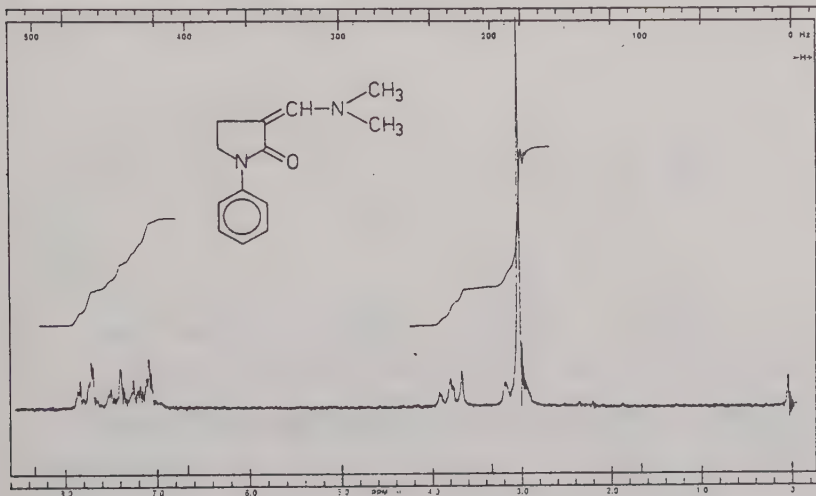
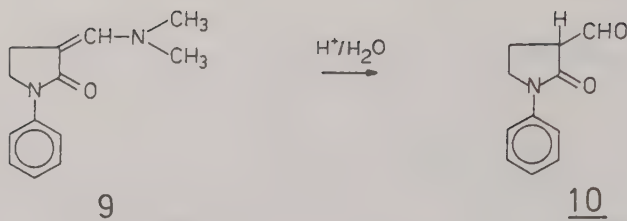


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von **9** in CDCl_3

3.1.1 Reaktionen des 1-Phenyl-3-dimethylaminomethylenpyrrolidinon-2

3.1.2 Hydrolyse

Wird die Verbindung **9** unter Erwärmen in $3\text{N-H}_2\text{SO}_4$ gelöst, so scheidet sich nach einigen Minuten ein öliger, gelber Niederschlag ab, der, aus Xylol umkristallisiert, weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 158° liefert.



Im 1H -NMR-Spektrum von **10** ist das Singulett der beiden N-Methylgruppen verschwunden, stattdessen erscheint das Signal des Protons in 3-Stellung bei 4.86 ppm und bei 10.36 ppm das des Aldehydprotons.

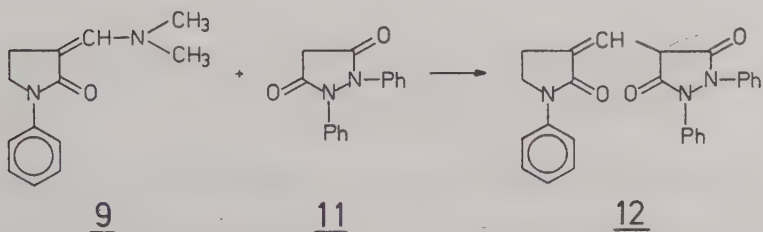
3.1.3 Versuch des Aminaustausches

Das tertiäre Enamin sollte unter Aminaustausch zum sekundären Enamin umgesetzt werden [10]. Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen sowie Verwendung von sauren oder basischen Katalysatoren gelang die Reaktion nicht. Es fand keine Umsetzung statt, die Verbindung **9** wurde aus den Reaktionsansätzen quantitativ wiedergewonnen.

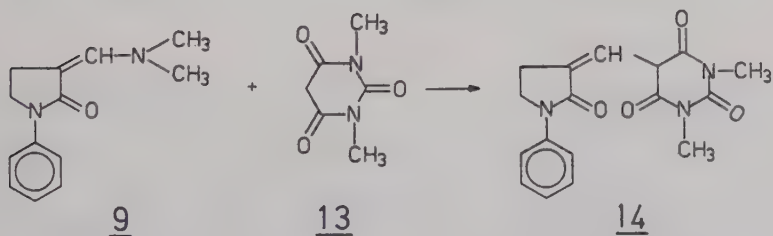
3.1.4 Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen

Wurde das Enamin jedoch in absolutem Pyridin [11] mit Kalium-methylat und 1,2-Diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin **11** umgesetzt,

so entstanden gelbe Kristalle, deren Massenspektrum in Übereinstimmung mit der Formel 12 einen Molpeak von $m/e=423$ sowie die Fragmente M-93 (Abspaltung von Anilin) und M-210 (Abspaltung von Ph-N-N-Ph) zeigt.



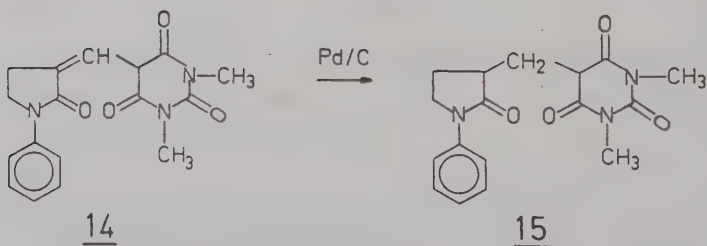
In gleicher Weise verlief die Reaktion von 9 mit N, N-Dimethylbarbitursäure 13.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 14 in CDCl_3 zeigt folgende Signale:
 2.83-3.23 ppm (m, CH_2); 3.8-4.13 ppm (m, CH_2); 3.36 ppm (s, 6H, $-\text{NCH}_3$); 4.98 ppm (d, 1H, $J=12\text{Hz}$); 7.0-7.76 ppm (m, 5H aromatisch) und bei 7.9 ppm (d, 1H olefinisch, $J=12\text{Hz}$).

3.1.5 Hydrierung von 1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,5-trioxo-pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidinon-2

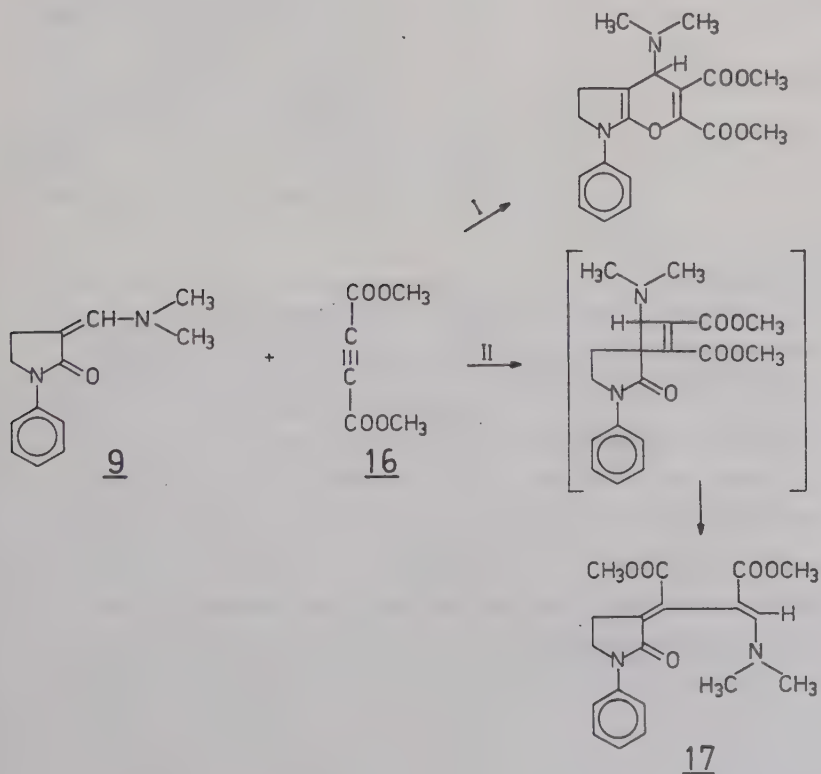
Beim katalytischen Hydrieren der gelb gefärbten Verbindung 14 entfärbte sich der Ansatz und ich erhielt nach dem Aufarbeiten farblose Kristalle. Dem Molpeak im Massenspektrum ($m/e = 329$) und den CHN-Analysen zufolge war - wie gewünscht - die Doppelbindung hydriert und 15 entstanden. Im IR-Spektrum von 15 ist die $\text{C}=\text{C}$ -Schwingung bei 1640 cm^{-1} verschwunden. Ein Ringschluß unter Bildung eines H-Pyran-Derivates gelang nicht.



3.1.6 Umsetzung von 9 mit Acetylendicarbonsäuredimethylester

Nachdem Versuche zur Cycloaddition von 1-Phenyl-3-dimethylaminomethylenpyrrolidinon-2 9 mit Enolethern, Enaminen oder Maleinsäureanhydrid erfolglos geblieben waren, setzte ich 9 mit Acetylendicarbonsäureester 16 als einem elektronenarmen Dienophil um [12]. Der Molpeak im Massenspektrum der dabei erhaltenen Verbindung ($m/e=358$) zeigt, daß sich die beiden Verbindungen im Molverhältnis 1:1 umgesetzt haben.

Zum Ablauf dieser Reaktion lassen sich zwei Wege diskutieren.



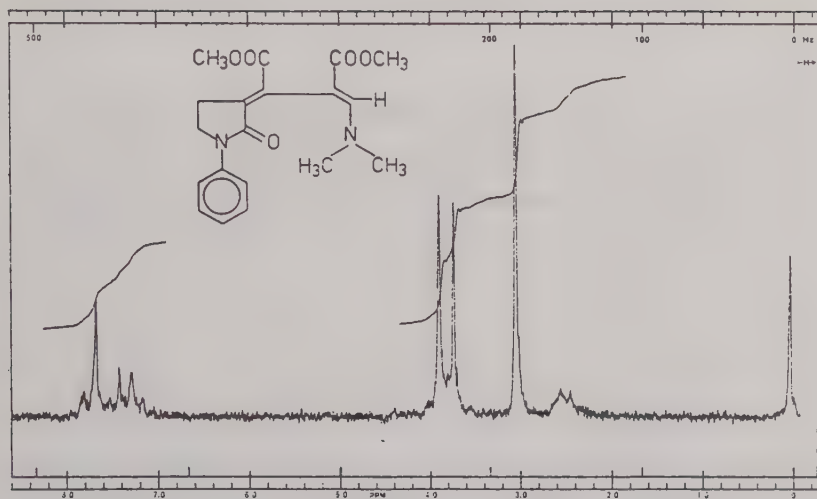
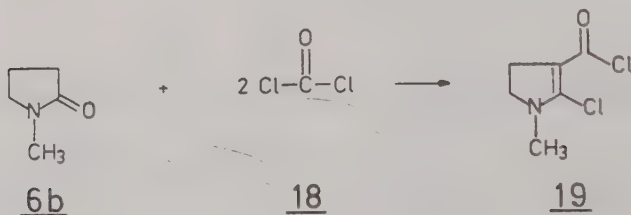


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 17 in CDCl_3

d.h. neben den 5 Protonen des Phenylrestes am Stickstoff auch das olefinische Proton, das zu erwarten ist, wenn eine 2+2-Cycloaddition an der exocyclischen Doppelbindung stattgefunden hat. Es ist also 17 entstanden.

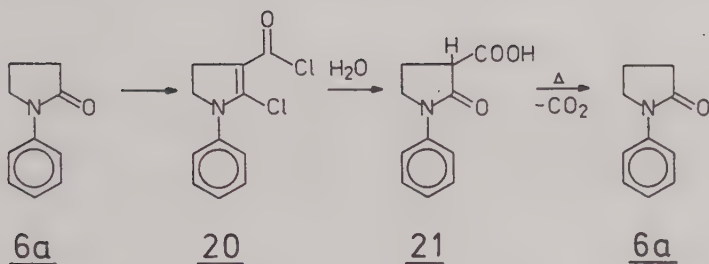
3.2 Umsetzung von N-Methyl- und N-Phenylpyrrolidinon mit Phosgen

R. Buyle und H.G. Viehe haben N,N-disubstituierte Amide mit Phosgen zu α -Chloro- β -chlorocarbonyl-enaminen umgesetzt [13]. Beim cyclischen Säureamid N-Methylpyrrolidinon 6b erhielt ich nach achtzehnstündiger Reaktion mit Phosgen 18 in absolutem Toluol Verbindung 19.



Da sich die Substanz wegen ihrer Feuchtigkeitsempfindlichkeit und Instabilität zum Messen von Spektren nicht eignete, setzte ich sie zur Identifizierung mit Anilin um und erhielt das 1-Methyl-2-phenylimino-3-carbanilo-pyrrolidin mit dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt.

Als weiterer Beweis wurde das bei der Reaktion von N-Phenylpyrrolidinon mit Phosgen 18 erhaltene α -Chloro- β -chlorocarbonyl-enamin 20 hydrolysiert. Die so erhaltene Pyrrolidinon-3-carbonsäure 21 konnte durch Erhitzen über den Schmelzpunkt in die Ausgangsverbindung, das N-Phenylpyrrolidinon 6a übergeführt werden.



Im IR-Spektrum von 21 ist neben der breiten OH-Bande bei 3200 cm^{-1} die CO-Schwingung der Carbonsäure bei 1720 cm^{-1} zu sehen.

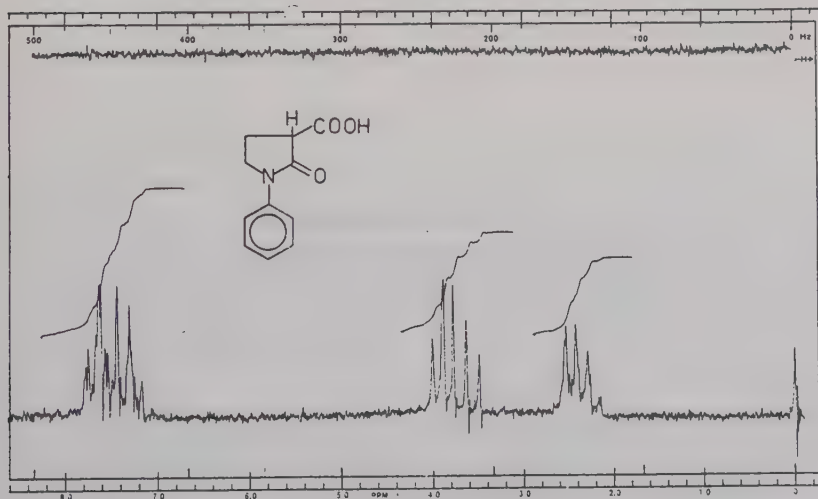
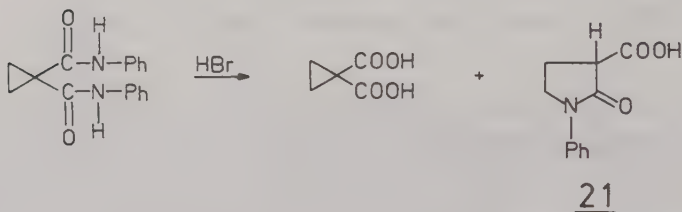


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 21 in d_6 -DMSO

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der beiden CH_2 -Gruppen des Fünfringes als Multiplett bei 2.1-2.66 ppm, bzw. bei 3.43-4.13 ppm zu finden. Das Proton in 3-Stellung erscheint ebenfalls in dem Multiplett bei 3.43-4.13 ppm. Die fünf aromatischen Protonen geben ein Multiplett bei 7.13-7.9 ppm. Das austauschbare Proton der COOH -Gruppe gibt als Signal eine leichte Anhebung der Grundlinie zwischen 12 und 13 ppm.

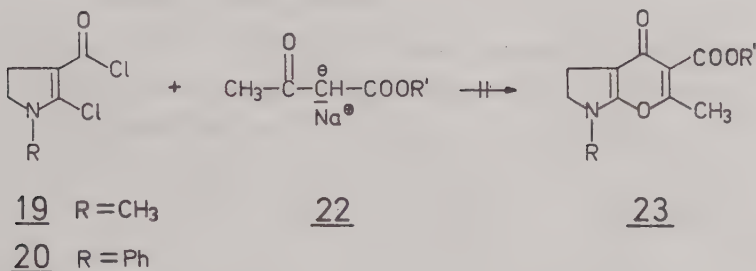
Die 1-Phenyl-2-pyrrolidinon-3-carbonsäure 21 wird in der Literatur erstmals 1925 erwähnt [14]. Sie soll bei der Verseifung von Cyclopropandicarbonsäuredianilid mit HBr neben Cyclopropandicarbonsäure entstehen.



Die beiden Autoren geben als Schmelzpunkt von 21 $64-65^\circ\text{C}$ an. Es ist anzunehmen, daß bei den Verseifungsbedingungen (5 Stunden, 130°C) die Pyrrolidinon-3-carbonsäure zwar entstanden ist aber sofort zu 6a decarboxyliert wurde, da der angegebene Schmelzpunkt dem von Phenylpyrrolidinon ($67-68^\circ\text{C}$) entspricht.

Die α -Chloro- β -chlorcarbonylenamine 19 und 20 sollten mit den Na-Salzen CH -acidischer Verbindungen, wie z.B. Acetessigester 22 oder Acetylaceton, unter Ringschluß zu Pyrono-pyrrol-Derivaten

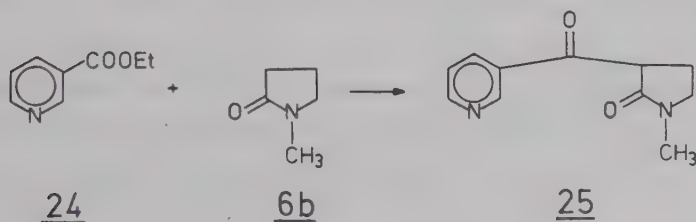
23 reagieren, analog zu Umsetzungen von Eiden und Hirschmüller am Methyloxindol [35].



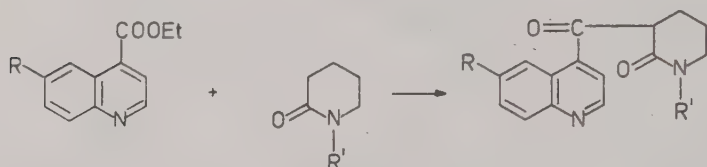
Diese Umsetzungen gelangen jedoch trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen nicht. Beim Aufarbeiten wurde aus den Ansätzen 6a und 21 sowie nicht umgesetzte CH-acide Verbindungen isoliert.

3.3 Esterkondensationen

Claisenkondensationen von N-substituierten Fünf- und Sechsringlactamen sind schon seit langem bekannt. So haben Späth und Bretschneider als ersten Schritt ihrer Nicotinsynthese N-Methylpyrrolidinon 6b mit Nicotinsäureethylester 24 in Gegenwart von Natriumethylat zum N-Methyl-3-pyridoyl-pyrrolidinon-2 umgesetzt 25 [15].



Bei der Synthese der Chinaalkaloide kondensierte Ruzicka N-Methylpiperidon 28 und N-Ethylpiperidon 29 mit Cinchonin- ($R=OCH_3$) 27 und Chininsäureethylester ($R=H$) 26 ebenfalls unter Verwendung von Natriumethylat als Base [16].



26 $R=H$

28 $R'=Me$

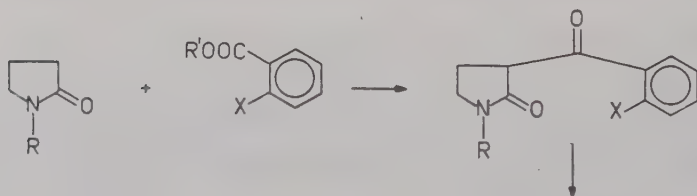
30 $R=H$ $R'=Et$

27 $R=OCH_3$

29 $R'=Et$

31 $R=OCH_3$ $R'=Me$

Die Esterkondensation bot sich nun auch als Verfahren zur Darstellung von 3-Acylpyrrolidinonen an, deren Acylgruppen-substitution einen Ringschluß ermöglichen sollte.

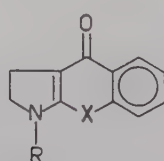


6a $R=Ph$ $X=OH, SH,$

6b $=Me$ NHR^2

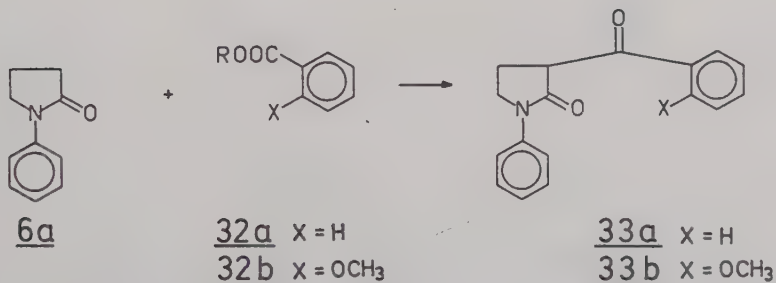
6c $=Benzyl$

6d $=C_6H_3Cl_2(3,4)$



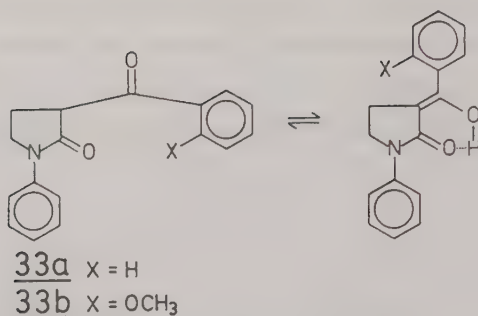
Vorversuche

Um die geeignetsten Reaktionsbedingungen herauszufinden, kondensierte ich als Vorversuch 6a mit Benzoessäureester 32a 2-Methoxybenzoessäureester (32b). Hierbei war eine Beeinträchtigung der Reaktion durch eine phenolische OH-Gruppe ausgeschlossen.



Bei der Verwendung von Kaliummethyllat als Base und absolutem Benzol als Lösungsmittel erhielt ich 33a nur in Ausbeuten weniger als 10%. Methoxybenzoessäureester reagierte unter diesen Bedingungen nicht. Erst bei Verwendung von Natriumhydrid wurde 33b erhalten.

Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von 33a und 33b, gemessen in CDCl₃, zeigt, daß 33a fast völlig enolisiert ist, wie am Signal eines enolischen Protons bei 13.06 ppm erkennbar ist. Der Wasserstoffbrückenbindung mit der Lactamcarbonylgruppe wegen liegt im IR-Spektrum die Carbonylfrequenz bei 1625 cm⁻¹.

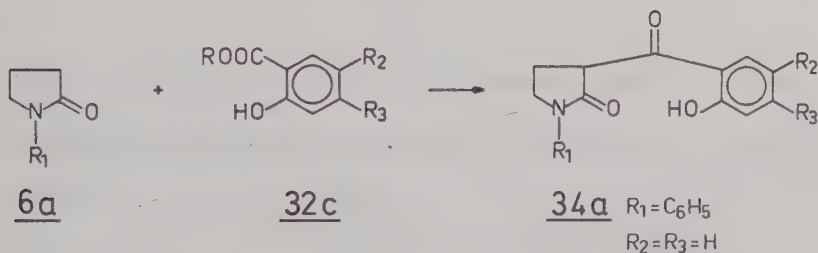


Bei 33b dagegen liegt nur die Ketoform vor. Ein enolisches Proton tritt im Spektrum nicht auf, stattdessen findet man das Signal des Protons in 3-Stellung bei 4.46-4.96 ppm mit dem Integral 1. Die CO-Schwingung im IR-Spektrum liegt, da eine Chelatisierung fehlt, bei 1710 cm^{-1} .

3.3.1 Kondensation von N-Phenylpyrrolidinon mit Salicylsäureester

Bei der Reaktion von 6a mit Salicylsäuremethylester 32c war Benzol als Lösungsmittel ungeeignet, da das Na-Salz des Esters voluminöse Gallerten ausbildete, die eine Umsetzung verhinderten. Beim Aufarbeiten konnte ich nur die Ausgangsverbindungen isolieren. Erst bei Verwendung von siedendem Xylol oder Dioxan

und Verdopplung der Reaktionszeit erfolgte eine Kondensation. Um Nebenreaktionen zu vermeiden wurde die Kondensation unter N_2 -Begasung durchgeführt. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich in 38%-iger Ausbeute farblose Kristalle, die mit methanolischer $FeCl_3$ -Lösung eine grünviolette Färbung ergaben. Danach, sowie dem Massenspektrum und der Elementaranalyse zufolge, war das Acylpyrrolidinon 34a entstanden.



Das 1H -NMR-Spektrum von 34a in $CDCl_3$ zeigt - im Gegensatz zum entsprechend 3-substituierten N-Methyloxindol-Derivat [17] - keine Enolisierung. Das Spektrum ist durch ein ABM-System der Protonen H^b , H^c und H^d gekennzeichnet. Für den AB-Teil sind 8 Linien und für den M-Teil 4 Linien zu sehen.

Das Signal des Protons in 3-Stellung ist bei 4.4-4.86 ppm zu sehen; von 2.0-2.97 ppm, sowie von 3.76-4.16 ppm sind die Signale je eines Multipletts für die beiden CH_2 -Gruppen des Fünfringes zu finden. Die Signale der Aromatenprotonen liegen bei 6.8-7.7 ppm (8H) sowie abgesetzt davon, das Signal des aromatischen Periprotons, das, durch die benachbarte Carbonylgruppe stärker entschirmt, bei 7.8-8.16 ppm erscheint. Bei 12.4 ppm liegt das Signal der phenolischen OH-Gruppe (H/D-Tausch).

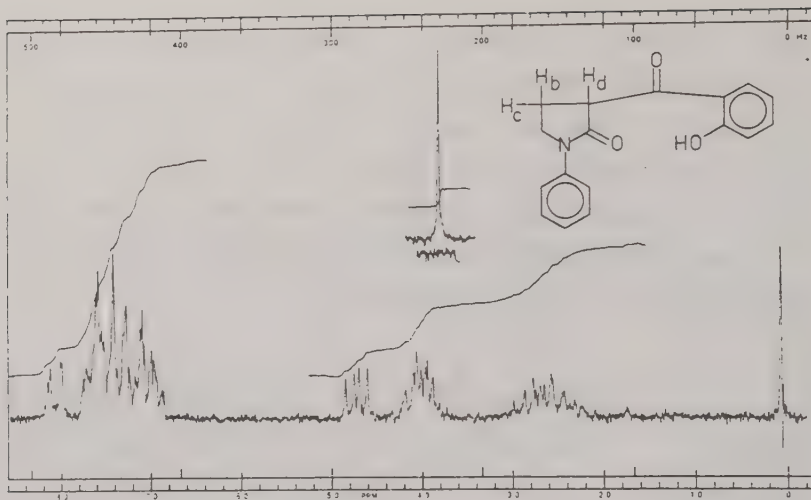
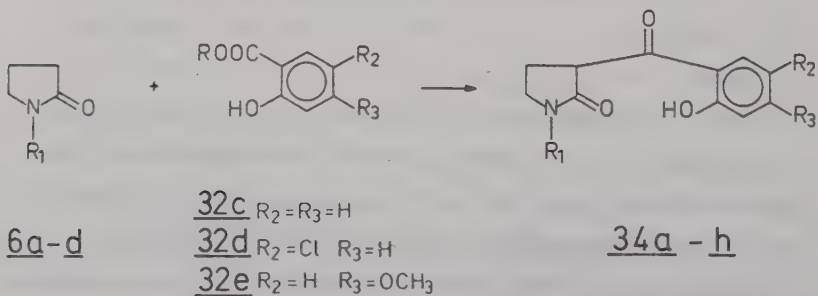


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 34a in CDCl_3 ,

Nach dem angegebenen Verfahren ließen sich die N-substituierten Pyrrolidinone 6a-6d mit verschiedenen substituierten Salicylsäureestern 32c-32e zu den 3-Acylpyrrolidinonen 34a-34h umsetzen.

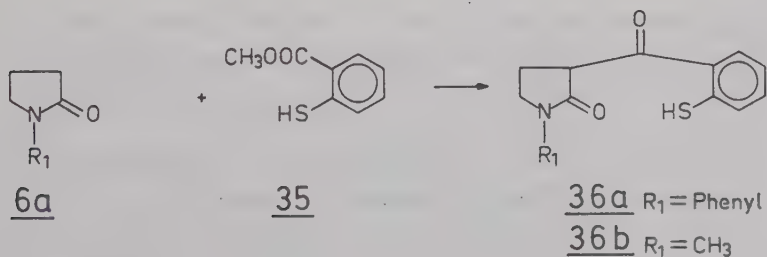


34	R ₁	R ₂	R ₃
a	C ₆ H ₅	H	H
b	C ₆ H ₅	Cl	H
c	C ₆ H ₅	H	OCH ₃
d	C ₆ H ₃ Cl ₂ (3,4)	H	H
e	CH ₃	H	H
f	CH ₃	Cl	H
g	CH ₃	H	OCH ₃
h	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H

Die Analysendaten sind im praktischen Teil unter der aufgeführten Nummer zu finden.

3.3.2 Darstellung von 1-Phenyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2

Die Kondensation von 6a mit Thiosalicylsäuremethylester 35 ergab nur in absolutem Dioxan als Lösungsmittel befriedigende Ausbeuten.



Das IR-Spektrum der farblosen Verbindung 36a zeigt bei 2500 cm^{-1} eine scharfe SH-Bande. Im Carbonylbereich erscheinen Banden bei 1680 cm^{-1} (Lactamcarbonyl) und 1650 cm^{-1} (C=O).

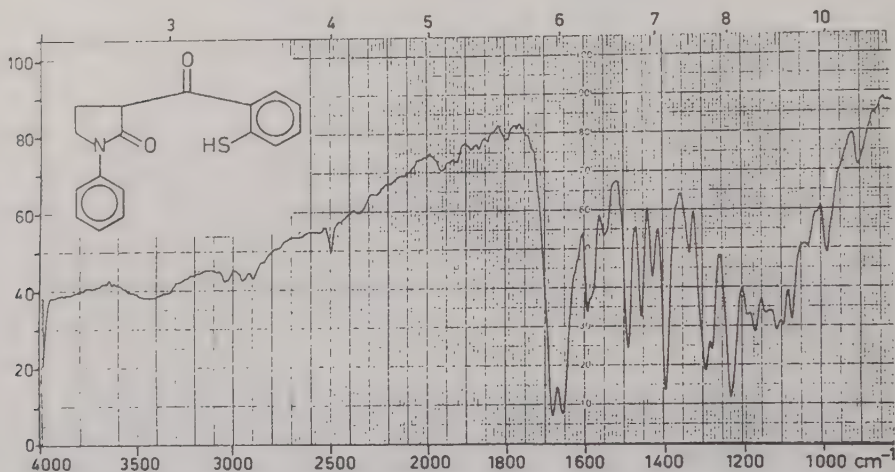
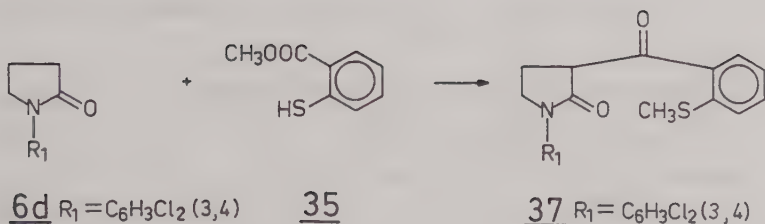
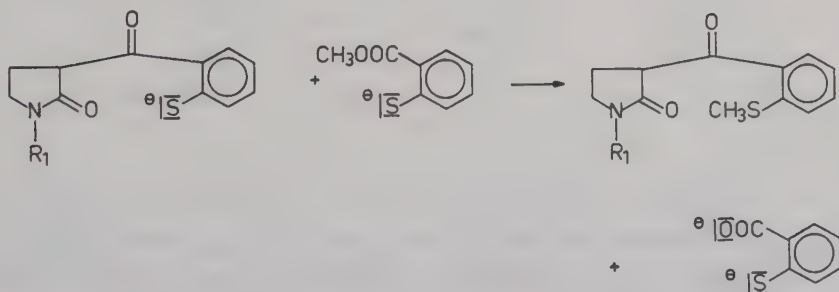


Abb. 7: IR-Spektrum von 36a

Nach der angegebenen Methode setzte sich auch 6b mit 35 zur 3-Acylverbindung 36b um. Bei beiden Verbindungen, 36a und 36b, ist im ^1H -NMR-Spektrum keine Enolisierung zu erkennen. Anders verlief die Reaktion beim Lactam 6d. Es entstand bei der Kondensation die Methyl-Mercaptoverbindung 37.



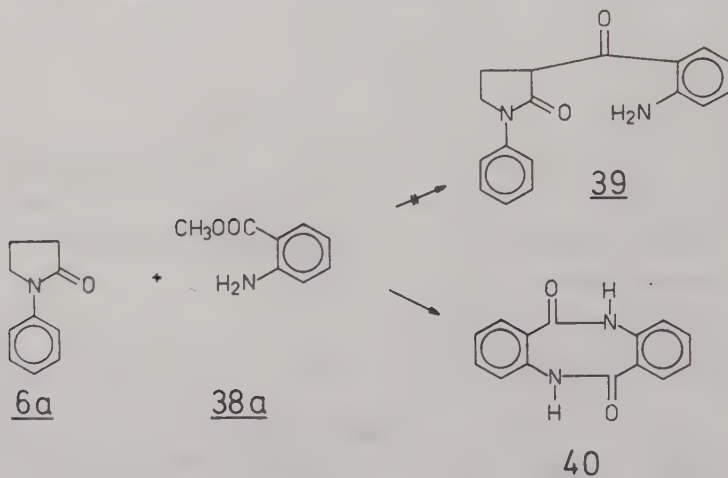
Wahrscheinlich spaltet das S^- -Ion bereits gebildeter 3-Acyl-
verbindung bei noch nicht umgesetztem Thiosalicylsäuremethylester
die $\text{CH}_3\text{-O}$ -Bindung. Im Chromatogramm der Ansätze ist
nämlich Thiosalicylsäure zu finden.



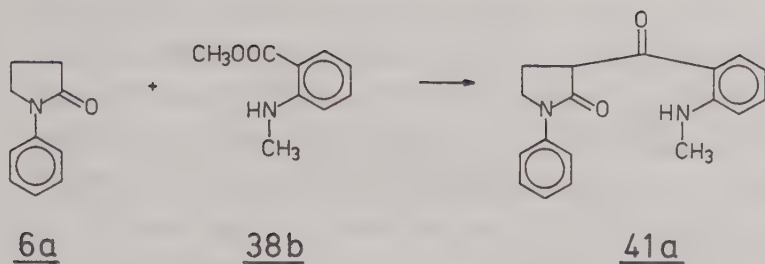
Eine Spaltung von Methylestern mit Mercaptidionen unter Bil-
dung von R-S-CH_3 wurde 1970 von P.A. Bartlett beschrieben [18].

3.3.3 Versuche zur Kondensation von N-Phenylpyrrolidinon mit Anthranil- und N-Methylantranilsäuremethylester

Die Kondensation von 6a mit Anthranilsäuremethylester 38a gelang, im Gegensatz zum Oxindol [17] nicht, als Reaktionsprodukt ließ sich nur das Dianthranilid 40 isolieren.



Der N-Methylantranilsäuremethylester 38b dagegen ließ sich in Gegenwart von NaH in absolutem THF mit 6a umsetzen und ich erhielt gelbe Kristalle, deren grüne FeCl₃-Reaktion sowie die Elementaranalysen und das Massenspektrum zur 3-Acylpyrrolidinonstruktur 41a passen. Auch hier wurde, wie beim Einsatz von 38a bei einigen Ansätzen das Dimere des Esters isoliert, allerdings in viel geringeren Mengen.



Das IR-Spektrum bestätigt durch eine scharfe NH-Bande bei 3320 cm^{-1} und die Lactamcarbonylbande bei 1680 cm^{-1} die Struktur von **41a**.

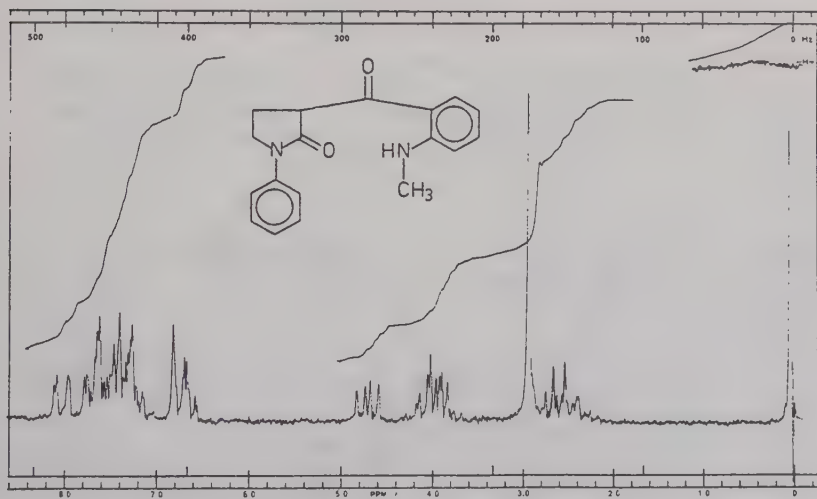
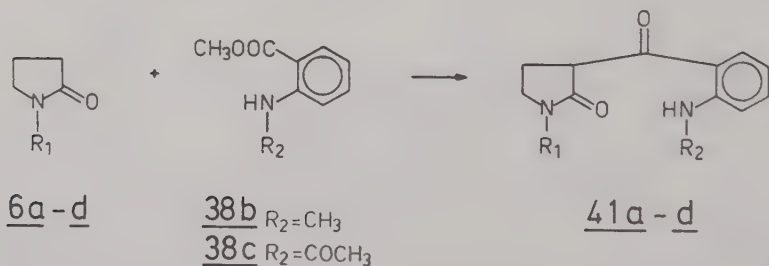


Abb. 8: ¹H-NMR-Spektrum von **41a** in CDCl₃,

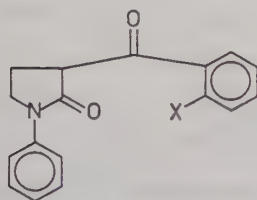
Im ^1H -NMR-Spektrum von 41a sind folgende Signale zu sehen:
Zwei Multipletts von 2.1-2.83 ppm und bei 3.66-4.23 ppm für die beiden CH_2 -Gruppen des Fünfringes, ein Singulett für die N-CH_3 -Gruppe bei 2.9 ppm, das Signal des Protons in 3-Stellung bei 4.5-4.86 ppm; sowie ein Multiplett der neun aromatischen Protonen bei 6.53-8.16 ppm. Das aromatische Periproton erscheint auch hier wieder zu tieferem Feld verschoben bei 7.86-8.16 ppm. Das NH -Signal bei 9.0 ppm verschwindet bei D_2O -Zugabe.

Nach der angegebenen Methode lassen sich die Pyrrolidinone 6a-6d mit den Anthranilsäureestern 38b und 38c zu den 3-Acylpyrrolidinonen 41a-41d umsetzen.



41	R_1	R_2
<u>a</u>	C_6H_5	CH_3
<u>b</u>	CH_3	CH_3
<u>c</u>	$\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ (3.4)	CH_3
<u>d</u>	C_6H_5	COCH_3

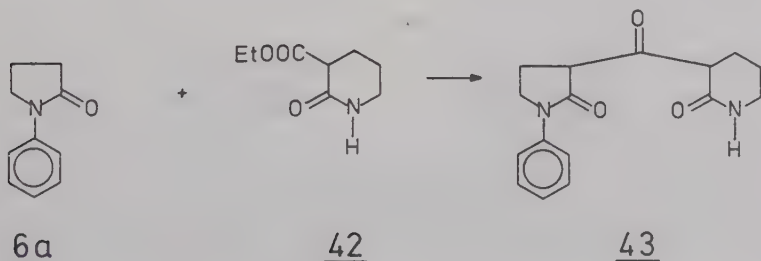
Die UV-Spektren der Verbindungen 34a, 36a und 41a in MeOH zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf. Das Maximum des Lactamringes von 6a, gemessen in MeOH liegt bei 205 nm [19]. Die Einführung der verschieden substituierten α -Benzoylreste hat eine bathochrome Verschiebung zur Folge:



Maximum bei

X = OH	252 nm
X = SH	242 nm
X = HNCH ₃	236 nm

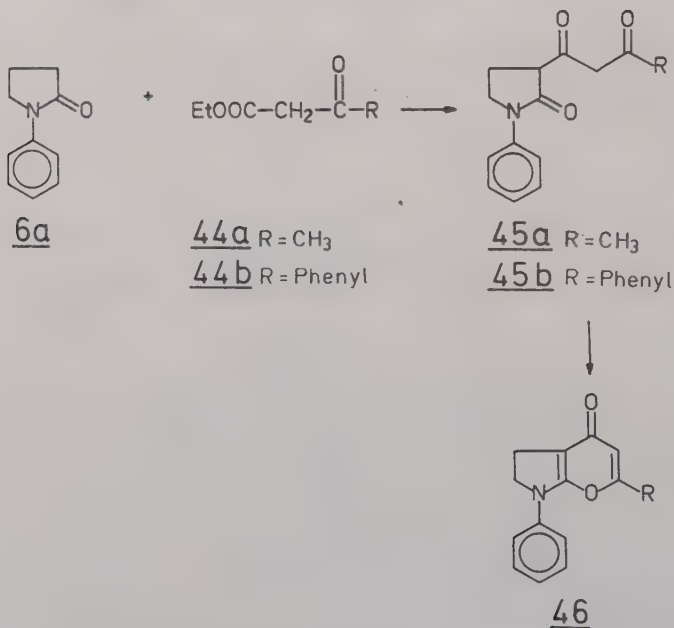
Eine Esterkondensation von N-unsubstituiertem Pyrrolidinon gelang trotz vielfältiger Variation von Lösungsmittel und Kondensationsbase nicht; ich isolierte stets nur Ausgangsverbindung. 6a jedoch ließ sich mit Piperidoncarbonsäureethylester 42 umsetzen, wobei in geringer Ausbeute 43 entstand.



Im IR-Spektrum der farblosen Verbindung ist bei 3320 cm^{-1} eine scharfe NH-Bande zu erkennen. Im Carbonylbereich sieht man bei 1680 cm^{-1} die Lactamcarbonylbande und eine weitere CO-Schwingung bei 1640 cm^{-1} . Der Molpeak im Massenspektrum bei $m/e=286$ und die Elementaranalysen stimmen mit Formel 43 überein.

3.4 Kondensation von 6a mit β -Ketoestern

Durch die Einführung einer β -Dicarbonylfunktion in 3-Stellung von 6a sollte eine cyclisierbare Vorstufe von 46 erhalten werden.



Die Kondensation von 6a mit Acetessigester 44a oder seinem Acetal mißlang, es wurde nur die Ausgangsverbindung isoliert. Setzte ich aber 6a mit Benzoylessigester 44b um, so erhielt ich in brauchbaren Ausbeuten 45b.

Die Elementaranalysen und das massenspektroskopisch ermittelte Molekulargewicht passen zu Formel 45b. Für die Triketoverbindung ist ein Gleichgewicht zwischen mehreren tautomeren Formen denkbar. Im IR-Spektrum von 45b sind im Carbonylbereich zwei Banden bei 1700 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} zu sehen, die auf eine Chelatisierung einer enolischen Hydroxylgruppe schließen lassen. Die starke breite Bande bei 1600 cm^{-1} wird durch die olefinische Doppelbindung verursacht [20].

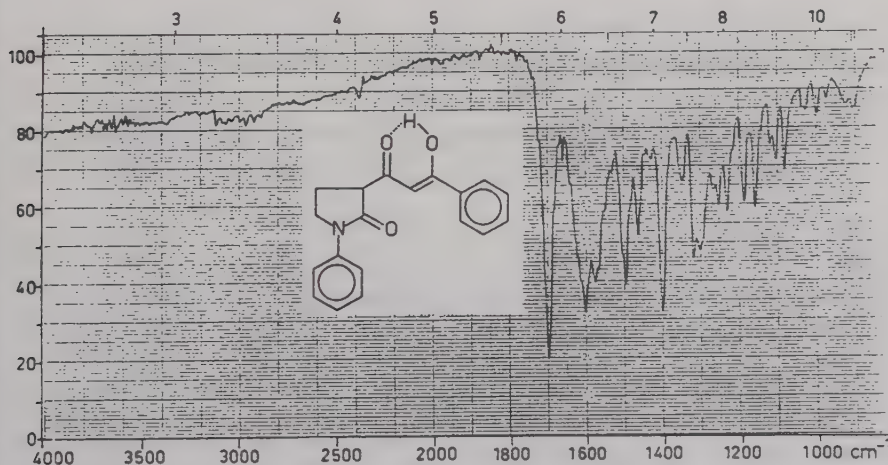


Abb. 9: IR-Spektrum von 45b

Auch das Kernresonanzspektrum zeigt eine Enolisierung von 45b. Man sieht in dem in CDCl₃ gemessenen Spektrum Signale bei 6.63 ppm und bei 16 ppm (austauschbares Enol-H).

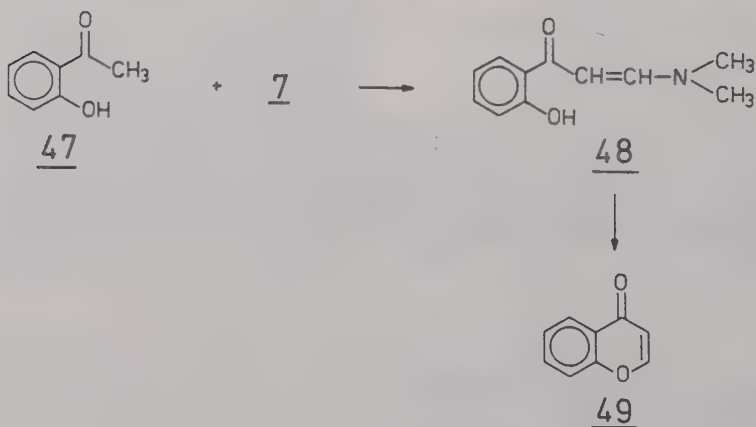
3.4.1 Reaktionen des 1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2

Ringschlußversuche

45b sollte unter H₂O-Austritt zum Pyrrolo-pyron 46 cyclisiert werden. Ich versuchte den Ring unter Verwendung verschiedener Katalysatoren (saurer Ionenaustauscher, p-Toluolsulfonsäure, Polyphosphorsäure, Pyridin - HCl, P₂O₅) zu schließen. Es gelang in keinem Fall 46 darzustellen.

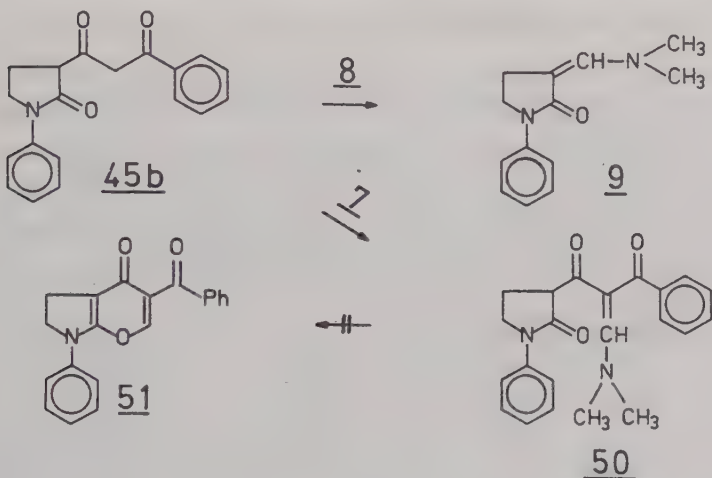
3.4.2 Umsetzung von 45b mit Aminalester und Formamidacetal

O-Hydroxyacetophenon 47 läßt sich mit Dimethylformamid-dimethylacetal 7 zur Dimethylaminomethylenverbindung 48 umsetzen,



die dann in Gegenwart von Säure unter Abspaltung von Dimethylamin zum Chromon 49 ringschließt [21].

Analog dazu sollte 45b mit Aminalester 8 oder Formamidacetal 7 die Dimethylaminomethylenverbindung 50 ergeben und unter Austritt von Dimethylamin zu 51 cyclisieren.



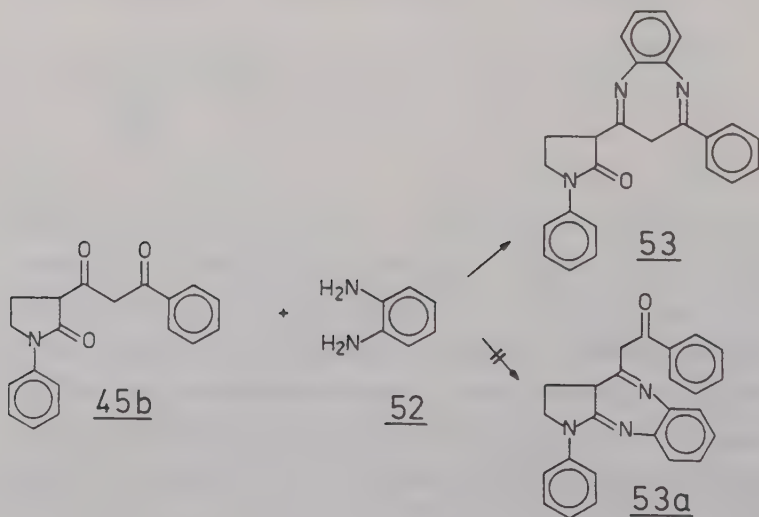
Beim Erhitzen von 45b mit einem Überschuß von Aminalester 8 erhielt ich farblose Kristalle, deren Analysen und Spektren nicht dem gewünschten Enamin 50 entsprachen, sondern zeigten, daß das Dimethylaminomethylenpyrrolidinon 9 entstanden war. Durch das basische Reagenz wurde offensichtlich die β -Dicarbonylseitenkette aufgespalten. Setzte ich jedoch anstatt 8 das Formamidacetal 7 ein, so erhielt ich orangefarbene Kristalle,

deren spektroskopische Daten zum Enamin 50 passten.

Ich versuchte nun, Verbindung 50 unter Abspaltung von Dimethylamin zum Pyron 51 umzusetzen. Alle Cyclisierungsversuche blieben wie bei dem 1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2 45b jedoch erfolglos.

3.4.3 Umsetzung von 1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2 mit o-Phenylendiamin

Aufgrund seiner 1,3-Diketonstruktur wollte ich nun 45b mit o-Phenylendiamin 52 zum 1,5-Benzodiazepin 53 kondensieren [22]. Die Umsetzung mit saurem Ionenaustauscher als Katalysator in siedendem Xylol verlief negativ. Erst die Verwendung von Eisessig/Toluol lieferte ein gelbes Reaktionsprodukt,



dessen Analyse zum Benzodiazepin-Derivat 53 paßt. Für 53 spricht auch das IR-Spektrum, in dem eine für 53a zu erwartende Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} fehlt. Stattdessen ist die Lactamcarbonylbande bei 1660 cm^{-1} und die C=N-Schwingung bei 1630 cm^{-1} zu sehen. Da im NH-Bereich keine Absorption auftritt, kann für Verbindung 53, wie meistens bei 1,5-Benzodiazepinen [23], die Diimin-Form angenommen werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt, daß 53 in Chloroform vollständig enolisiert ist. Die CH_2 -Gruppen des Pyrrolidinringes erscheinen als Triplets bei 2.83 und 3.73 ppm. Das Signal der Methylenprotonen des 7-Ringes (Singulett bei 3.57 ppm) schließt 53a aus. Außer den Signalen der 14 aromatischen Protonen (Multi-plett bei 7.0-8.16 ppm) ist das Enolproton bei 11.06 ppm (H/D Tausch) zu sehen.

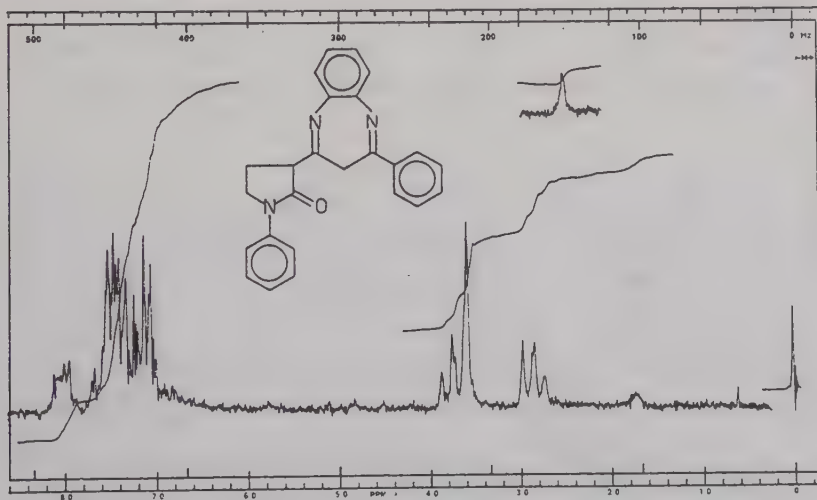
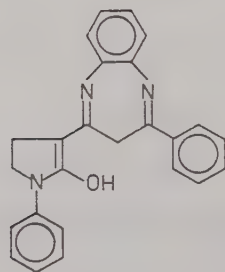
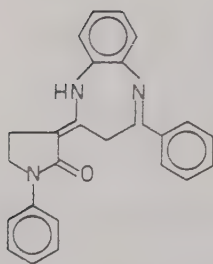
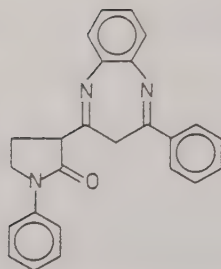
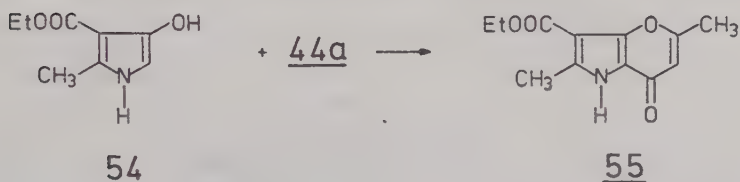


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum von 53 in CDCl_3 ,

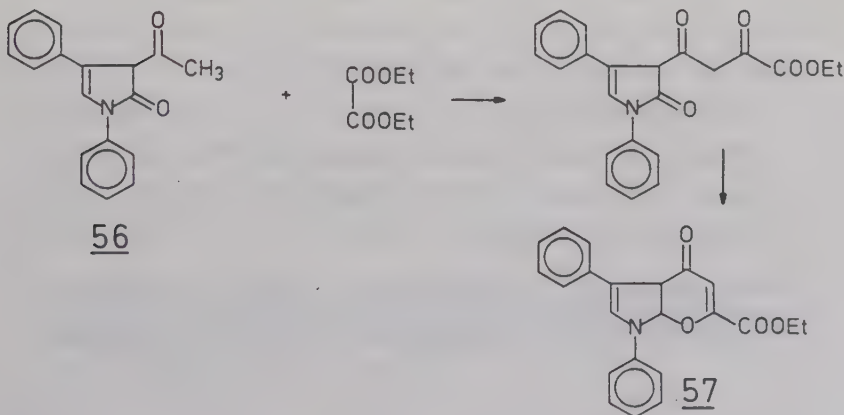


3.5 Versuche zur Darstellung eines Pyrono-[2,3-b]-pyrrols, ausgehend von einem Δ^4 -Pyrrolon

Nach A. Treibs und A. Ohorodnik soll durch Reaktion von 3-Hydroxy-4-carbethoxypyrrol 54 mit Acetessigester in Gegenwart von Natriummethylat ein 4-Pyrono[3,2-b]-pyrrol 55 entstehen [24].



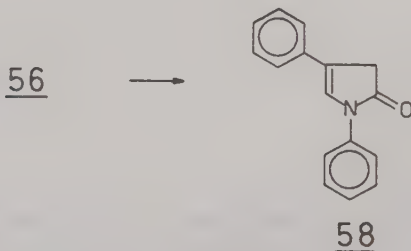
Durch Kondensation des Δ^4 -Pyrrolons 56 mit Oxalester und anschließendem Ringschluß mit MeOH/HCl haben Eiden und Dobinsky



das 4-Pyrono-[2,3-b]-pyrrol 57 dargestellt [17].

Möglicherweise begünstigt die Bildung des aromatischen Pyrrolsystems den Ringschluß. Nachdem die Cyclisierung des 1-Phenyl-3-benzoylacetylpyrrolidinon-2 45b nicht gelungen war, versuchte ich es nun mit einem Δ^4 -Pyrrolon als Ausgangsverbindung bei den Esterkondensationen.

Aus dem 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-5 56 wollte ich durch Abspalten des Acetylrestes mit 50 prozentiger H_2SO_4 das Pyrrolon 58 gewinnen [25].



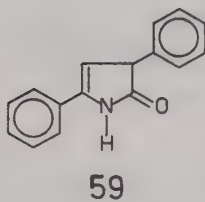
58 sollte dann durch Esterkondensation die cyclisierbare Vorstufe eines Pyrono-pyrrols liefern. Die Abspaltung des Acetylrestes gelang in guten Ausbeuten, aber das so erhaltene Pyrrolon ließ sich nicht estercondensieren.

Da die Summenformel von 58 durch Massenspektrum und CHN-Analysen bestätigt wurde, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei 58 nicht um das gewünschte Δ^4 -Pyrrolon, sondern um ein Isomeres handelte.

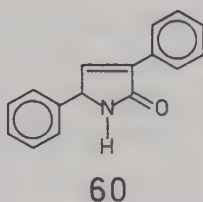
Eine Unterscheidung zwischen einem Δ^4 - und Δ^3 -Pyrrolon ist, der Literatur zufolge, durch die unterschiedliche chemische

Verschiebung der CH_2 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum möglich. Das Signal der CH_2 -Gruppe eines Δ^4 -Pyrrolons liegt bei 3.1-3.4 ppm, das des Δ^3 -Isomeren bei 4.0-4.3 ppm*.

Im ^1H -NMR von 58 in d_6 -DMSO erscheint das Signal der CH_2 -Gruppe bei 5.0 ppm, einem Wert, der für ein Δ^3 -Pyrrolon spricht. Auch IR-spektroskopisch ist eine Unterscheidung zwischen beiden Isomeren möglich. So erscheint die $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung eines Δ^3 -Pyrrolons durch die Konjugation mit der Doppelbindung bei niedrigeren Wellenlängen, als die eines Δ^4 -Pyrrolons, wie ein Vergleich der Carbonylbanden, z.B. bei 59 und 60 zeigt [27].



IR: $\text{C}=\text{O}$ 1705 cm^{-1}

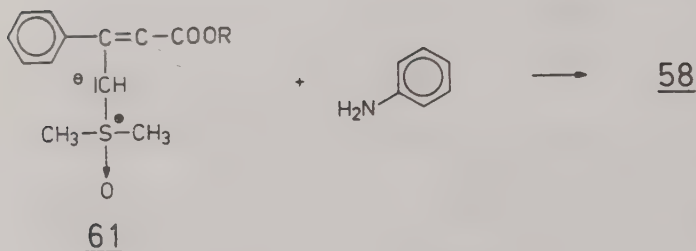


IR: $\text{C}=\text{O}$ 1695 cm^{-1}

Die Carbonylgruppe von 58 absorbiert bei 1685 cm^{-1} . Das alles spricht mehr für eine Δ^3 -Struktur, als für die von Almström angenommene Δ^4 -Anordnung. Auch Ite Junya, der 1978 aus dem aus dem Ylid 61 mit Anilin ein Pyrrolon erhielt, hat sich für die Δ^3 -Struktur entschieden; Schmelzpunkt und NMR-spek-

*J. Brodner und H. Rapoport haben eine Reihe von Δ^4 und Δ^3 -Pyrrolonen synthetisiert und die Lage der Doppelbindung nach Reduktion mit Diimid- d_2 ($\text{D}=\text{N}=\text{N}-\text{D}$) mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums bewiesen [26].

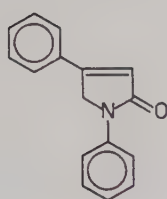
trioskopische Daten sind identisch mit 58 [28].



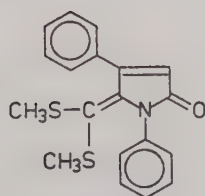
Bei der sauren Entacetylierung von 56 (eindeutig Δ^4 -Form; im NMR-Spektrum fehlt die CH_2 -Gruppe neben dem Stickstoffatom, die bei Δ^3 -Anordnung zu erwarten wäre) ist demnach eine Isomerisierung zum Δ^3 -Pyrrolon eingetreten.

3.5.1 Umsetzung von 58 mit $\text{CS}_2/\text{CH}_3\text{J}$ zum Ketenmercaptopal

Derivate von 58 sollten unter pharmakologischen Gesichtspunkten interessant sein, da das Pyrrolon 58 ausgeprägte antidiabetische Eigenschaften aufweist [28]. Analog zu beschriebenen Reaktionen von CH-aciden Verbindungen mit Schwefelkohlenstoff [29] versuchte ich eine Kondensation von 58 zum Ketenmercaptopal in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid als Base. 58 reagierte unter diesen Bedingungen nicht. Erst bei Verwendung von Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel gelang es mir, das Ketenthioacetal 62 in einer Ausbeute von 40% darzustellen.



58



62

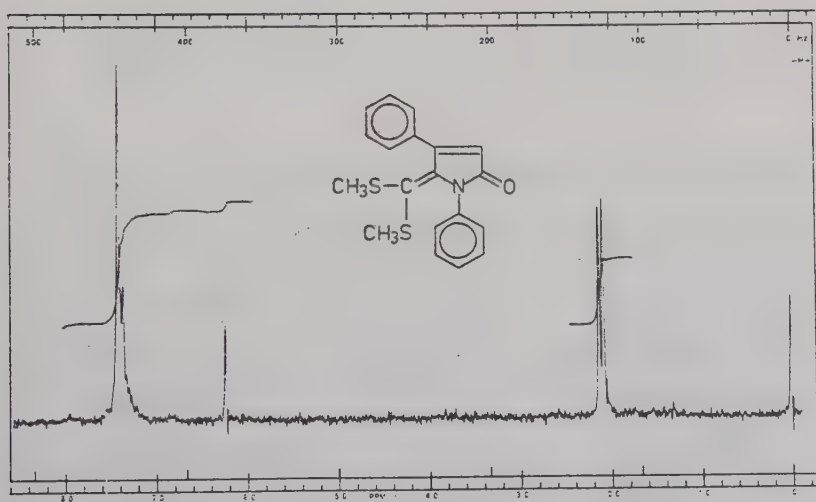


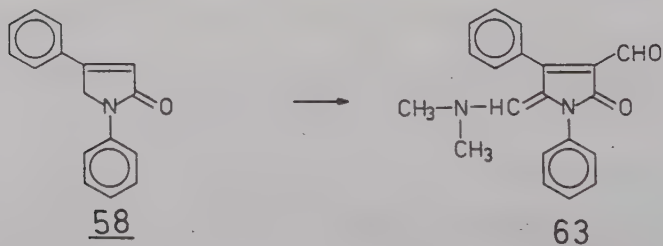
Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 62 in CDCl_3

Die beiden SCH_3 -Gruppen sind im NMR-Spektrum von 62 durch je ein Singulett bei 2.12 und 2.15 ppm zu erkennen, daneben das olefinische Proton (s, 6.27 ppm) und die 10 aromatischen Protonen (m, 7.43 ppm). Das Massenspektrum von 62 zeigt außer dem Molekülpeak bei $m/e=339$ eine SCH_3 -Eliminierung (M^+-15 — 324, -32 — 292). Im IR-Spektrum von 62 liegt die Säureamidbande bei 1680 cm^{-1} .

Das Keten-S,S-acetal 62 reagierte auch bei längerem Erhitzen nicht mit Aminen. Vielleicht liegt das an einer sterischen Hinderung durch die beiden Phenylgruppen. Auch Umsetzungen mit Anionen CH-acider Verbindungen gelangen nicht, ich isolierte stets nur die Ausgangsverbindung 62.

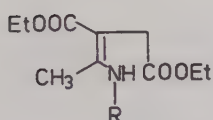
3.5.2 Umsetzung von 58 nach Vilsmeier mit POCl_3 /Dimethylformamid

Bei der Reaktion von 58 mit einem Überschuß an Vilsmeier-Reagenz erhielt ich nach dem Aufarbeiten gelbe Kristalle. Im ^1H -NMR-Spektrum von 63 zeigt sich neben dem Signal des Aldehydprotons bei 10.13 ppm bei 2.77 ppm ein Singulett für zwei NCH_3 -Gruppen.



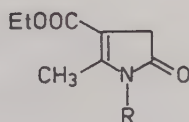
Auch das Massenspektrum mit $m/e=318$ (M^+), 317 (M^+-1) und 290 (M^+-28) spricht für einen Aldehyd.

Auf der Suche nach einem für Esterkondensationen geeigneten Pyrrolon stieß ich auf Arbeiten von Grob und Ankli [30] sowie Emery [31], die durch Destillation von β -Amino- 64a bzw. β -Methylaminocrotonsäureester 64b Δ^2 -Pyrrolone erhielten.



64a $R = H$

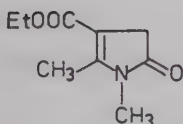
64b $R = CH_3$



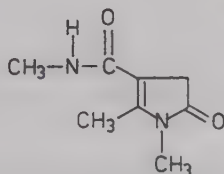
65a $R = H$

65b $R = CH_3$

Aus 65b läßt sich mit Methylamin das Säureamid 66 darstellen.



65b



66

Verbindung 66 zeigte im Rahmen eines pharmakologischen Vor-screenings bei einem "in vitro-Krebstest" mit Walker-256-Carcinosarkomzellen interessante Ergebnisse^{*}. Als Vergleichssubstanz diente Methotrexat.

Hemmung der DNA-Synthese von Walker-256-Carcinosarkomzellen
in vitro durch 66

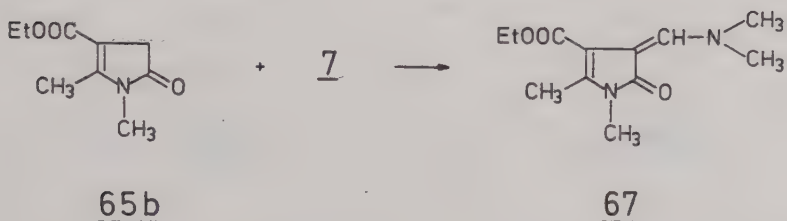
Substanz	DNA-Synthese-Hemmung %
Methotrexat 2 mg/ml	52
$\frac{66}{20}$ mg/ml	87
$\frac{66}{2}$ mg/ml	81

Auffallend war die gute Hemmung von 81% bereits bei einer Konzentration von 2 mg/ml, wobei sich die Substanz beim Test an der Maus bis 300 mg/kg Körpergewicht als untoxisch erwies. Bei Methotrexat liegt im Vergleich dazu die Dosis letalis bei 14 mg/kg Körpergewicht (ermittelt an der Ratte). Diese Untersuchungen werden fortgeführt.

Um die Reaktivität des Pyrrolons 65b im Vergleich zu den Pyrrolidinonen abschätzen zu können, setzte ich 65b mit N,N-

* Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen möchte ich Frau Dr. Buchborn herzlich danken.

Dimethylformamidacetal 7 um. Während bei den Pyrrolidinonen erst der reaktivere Aminalester 8 zur Dimethylaminomethylenverbindung führte, reagierte 65b in 60 prozentiger Ausbeute bereits mit dem Formamidacetal 7.

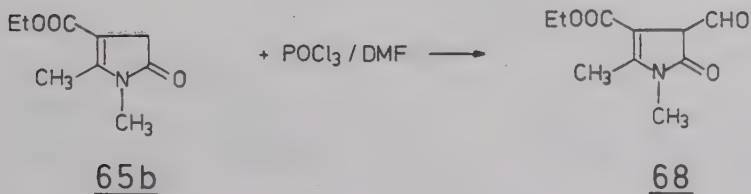


NMR-Spektrum (CDCl_3): 3.4 ppm (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 8.0 ppm (s, $\text{CH}=\text{}$).

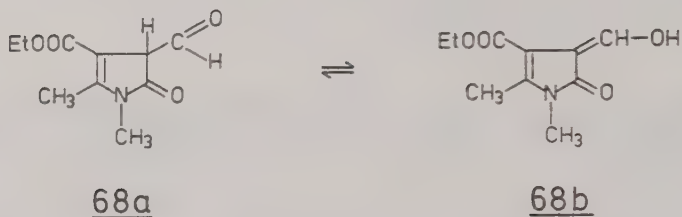
IR-Spektrum: 1670 und 1600 cm^{-1} ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$).

3.5.3 Formylierung von 65b nach Vilsmeier

Die Vilsmeier-Reaktion an Δ^4 -Pyrrolonen wurde zuerst von Schulte, Reisch und Stoess beschrieben [32]. Auch bei 65b gelang eine solche Formylierung. Ich erhielt nach dem Aufarbeiten eine weiße kristalline Verbindung, deren Massenspektrum und Analysen zufolge 68 entstanden war.

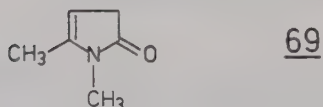


68 liegt, wie das ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 , zeigt, zu 60% als Enol 68b vor.

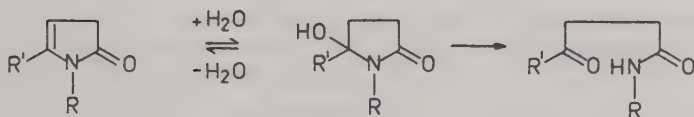


68b ist erkennbar am Signal des Enolprotons ($\delta = 13.3$ ppm, d, 19 Hz, H/D-Tausch, Integration 0.6) und des olefinischen Protons ($\delta = 7.63$ ppm, d, 19 Hz, Integration 0.6); 68a am Methinsignal, das mit dem CH_2 -Signal des Esters in einem Multiplett bei 4.0-4.6 ppm (Integration 0.4) erscheint sowie dem Aldehydproton, das bei 8.05 ppm (Integration 0.4) absorbiert.

Für die geplanten Esterkondensationen eigneten sich die beiden Pyrrolone 65b und 69 nicht.

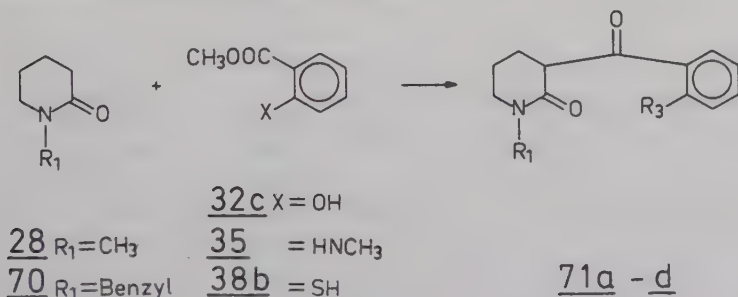


Ich erhielt nach dem Aufarbeiten stets eine Vielzahl wasserlöslicher Substanzen; das hängt vermutlich damit zusammen, daß Δ^4 -Pyrrolone nach Addition von Wasser leicht den Ring öffnen [33].



3.6 Esterkondensation von 6- und 7-Ringlactamen

Die Esterkondensation sollte, nach der Darstellung verschiedener 3-Acylfünfringlactame als cyclisierbare Vorstufen, auch an 6- und 7-Ringlactamen erprobt werden. So setzte ich N-Methyl- 28 und N-Benzylvalerolactam 70 unter den gleichen Bedingungen mit 32c, 35 und 38b um.



	R ₁	R ₃
<u>71a</u>	CH ₃	OH
<u>71b</u>	-Bzl	OH
<u>71c</u>	-Bzl	HNCH ³
<u>71d</u>	-Bzl	SCH ₃

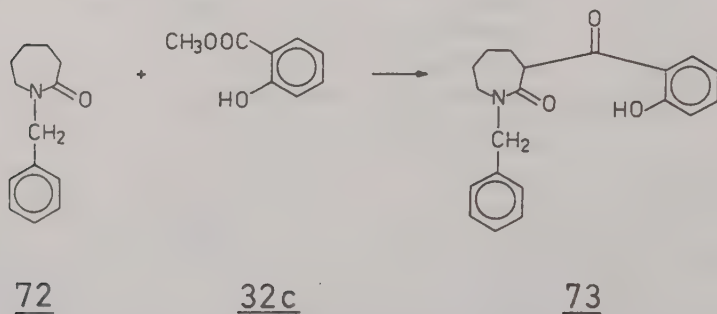
Ich erhielt die 3-Acyl-Derivate 71a-71d jedoch in schlechteren Ausbeuten als bei den Pyrrolidinonen. Bei der Kondensation von 7o mit Thiosalicylsäuremethylester 35 isolierte ich, wie bei der Umsetzung von 6d, nur das SCH₃-Derivat.

Tabelle 1: NMR: (in CDCl₃) δ -Werte in ppm
IR: (in KBr)

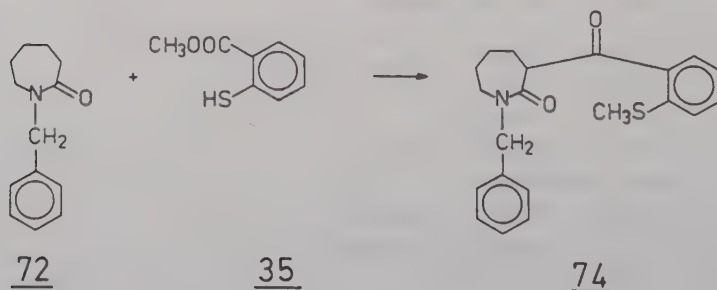
	NMR	IR
<u>71a</u>	1.43-2.06 (2H,m) Lactam 2.37-2.96 (4H,m) 2.57 (CH ₃ ,s) NCH ₃ 6.93-7.67 (3H,m) Aromat 7.7 -8.0 (1H,m) 9.35 (NH,H/D Tausch) in d ₆ -DMSO	1640 cm ⁻¹ Lactam-carbonylgruppe chelatisiert
<u>71b</u>	1.57-2.4 (4H,m) Lactam 3.13-3.45 (2H,m) 4.33-4.77 (3H,m) 6.77-7.1 (2H,m) 7.2 -7.56 (6H,m) Aromat 7.7 -7,9 (1H,m) 12.43 (OH,H/D Tausch)	1660 cm ⁻¹ Lactam-C=O
<u>71c</u>	1.56-2.4 (4H,m) 2.97 (CH ₃ ,d,J=7 Hz) 3.1-3.5 (2H,m) 4.4-4.8 (3H,m) 6.57-6.83 (2H,m) 7.23-7.53 (6H,m) Aromat 7.67-7.93 (1H,m) 9.06 (NH,H/D Tausch)	3300 cm ⁻¹ NH 1640 cm ⁻¹ Lactam-C=O
<u>71d</u>	1.56-2.0 (2H,m) Lactam 2.0-2.4 (2H,m) 2.47 (SCH ₃ ,s) 3.1-3.43 (2H,m) Lactam 4.56-4.76 (2H,m) 7.13-7.46 (9H,m) Aromat 15.2 (Enol, H/D Tausch)	1640 cm ⁻¹ C=O

3.6.1 Kondensation von N-Benzylcaprolactam mit 32c, 35 und 38b

Die Umsetzung von N-Benzylcaprolactam 72 mit Salicylsäuremethylester 32c in absolutem Xylol mit Natriumhydrid als Base ergab nur noch 3% der Acylverbindung 73.



Ebenso unbefriedigende Ausbeuten lieferte die Kondensation von 72 mit Thiosalicylsäuremethylester 35. Es entstand dabei wie schon bei einigen Fünf- und Sechsringlactamen das SCH₃-Derivat.



Eine Umsetzung von 72 mit N-Methylantranilsäuremethylester 38b war erfolglos.

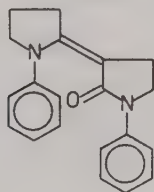
Abschließende Betrachtung zur Darstellung von 3-Acylactamen durch Esterkondensation

Die Kondensation von am Stickstoff unsubstituierten Fünf- oder Sechsringlactamen mit Salicylsäure- 32c, Thiosalicylsäure- 35 und N-Methylantranilsäuremethylester 38b gelang im Gegensatz zum Oxindol nicht [14]. Bei N-substituierten Lactamen gingen die Ausbeuten an 3-Acylverbindungen mit steigender Ringgröße des Lactams erheblich zurück, so daß das Verfahren bei N-Benzylcaprolactam 72 mit Ausbeuten von ca. 3% seine Anwendungsgrenze erreichte. Während Oxindol mit Anthranilsäuremethylester 38a das 3-Acyl-Derivat noch in 30% Ausbeute liefert, konnte ich bei den Lactamen nur das Esterdimere 40 isolieren. Auch bei Verwendung von N-Methylantranilsäuremethylester 38b erfolgte zum Teil noch Dimerisierung. Eine Kondensation mit β -Ketoestern gelang nur mit Phenylpyrrolidinon 6a und Benzoylessigester 44b. Acetessigester 44a oder das Acetessigesteracetal reagierten nicht.

Na- oder K-Methylat oder Ethylat waren als Kondensationsbase bei den verwendeten Estern nicht geeignet. Die besten Ergebnisse wurden mit Natriumhydrid erzielt. Kaliumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid ergaben keine Verbesserung der Ausbeuten oder eine Verringerung der Nebenprodukte. Ausbeute

und Bildung von Nebenprodukten waren abhängig von der Qualität des verwendeten Natriumhydrids.

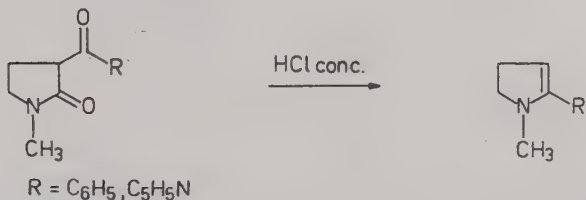
Außer der Dimerisierung des Anthranil- bzw. N-Methylantranilsäuremethylesters fand ich bei den Umsetzungen häufig ein Lactam-Dimeres, z.B. 75.



Eine Esterkondensation mit den Pyrrolonen 65b und 69 gelang nicht.

4. Verhalten von 34a unter Acyllactam-Umlagerungsbedingungen

F. Korte und H.J. Schulze Steinen haben durch Erhitzen von 3-Aroyl-N-methylpyrrolidinonen in konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr N-Methyl-2-aryl- Δ^2 -pyrroline erhalten [34].



In Analogie dazu erhielt ich nach dem Erhitzen von 34a im Bombenrohr gelbliche Kristalle mit einer Molmasse von 255 (MS). Im IR-Spektrum sind eine scharfe NH-Bande bei 3380 cm^{-1} und eine Carbonylbande bei 1640 cm^{-1} zu sehen.

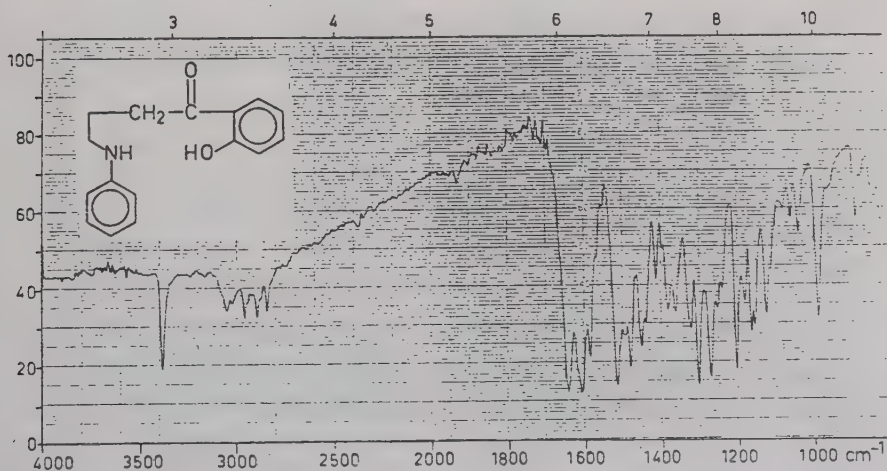
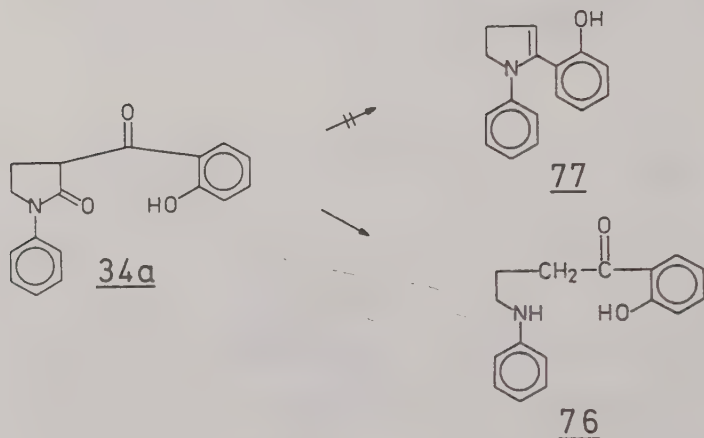


Abb. 12: IR-Spektrum von 76

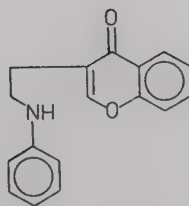
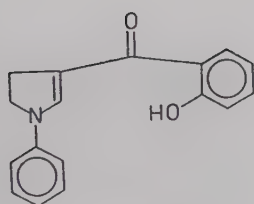
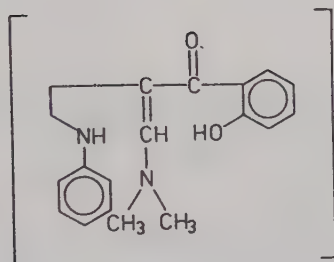
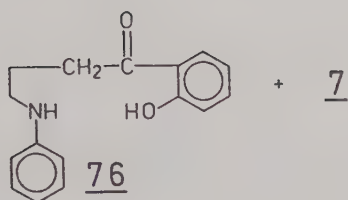
Im ^1H -NMR-Spektrum fehlt das Signal eines olefinischen Protons bei ca. 4.5 ppm, das bei einer Δ^2 -Struktur auftreten müßte.



Bei der Umlagerung ist demnach durch Ringöffnung und Decarboxylierung das Aminobutyrophenon **76** entstanden; eine Cyclisierung zum Pyrrolin **77** fand nicht statt.

4.1 Umsetzung von 76 mit N,N-Dimethylformamidacetal 7

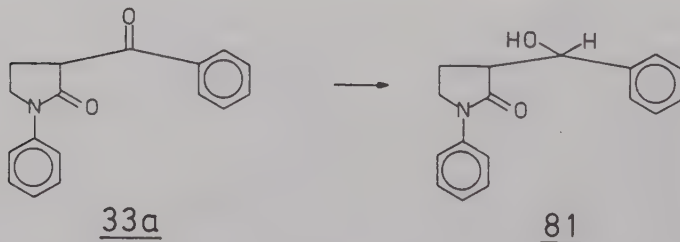
Als o-Hydroxyacetophenon-Derivat sollte **76** mit Formamidacetal **7** ebenfalls zum Enaminoketon **78** reagieren. Die Frage war, ob dieses sich unter Abspaltung von Dimethylamin zum Chromon **79** oder zum 3-Acyl- Δ^2 -pyrrolin **80** weiter umsetzen würde.



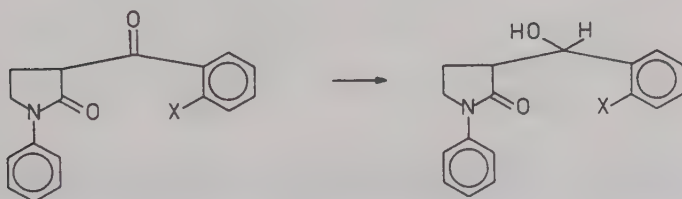
76 reagierte mit einem Überschuß Formamidacetal 7 in geringen Ausbeuten zu einer leicht gelb gefärbten Verbindung, deren Molpeak im Massenspektrum für eine Cyclisierung spricht ($m/e=265$). Ein Chromon läßt sich ausschließen, weil das Massenspektrum die Abspaltung von Ph-CO (105) zeigt, im IR-Spektrum die bei 79 zu erwartende NH-Bande fehlt und die Lage der Carbonylbande bei 1680 cm^{-1} nicht zu einer Chromonstruktur paßt. Außerdem löst sich die Verbindung in wässriger Natriumcarbonatlösung unter Gelbfärbung und färbt sich mit methanolischer Eisen-III-chloridlösung grün. Demnach ist bei der Cyclisierung das 3-Acyl- Δ^2 -pyrrolin 80 entstanden.

5. Reduktion der 3-Acylpyrrolidinone 33a, 34a und 41a mit Natriumborhydrid

Durch Reduktion der 3-Acylcarbonylgruppe zum Alkohol sollten die Pyrrolidinone 33a, 34a und 41a hydrophilere Eigenschaften bekommen. Das 1-Phenyl-3-benzoylpyrrolidinon-2 33a ließ sich mit Natriumborhydrid in absolutem Ethanol in guten Ausbeuten zur Hydroxyverbindung 81 reduzieren.



Das Fehlen der aromatischen Periprotonen im ^1H -NMR-Spektrum von 81, die Lactamcarbonylbande bei 1660 cm^{-1} und die Hydroxylbande bei 3380 cm^{-1} im IR-Spektrum beweisen, daß die Carboxylgruppe der Seitenkette reduziert wurde. Bei der Umsetzung von 34a und 41a mit Natriumborhydrid waren, durch den Einfluß der Donatorgruppen bedingt, längere Reaktionszeiten nötig als bei 33a. Ich erhielt jedoch in beiden Fällen die gewünschten sekundären Alkohole, die dann - zum Teil schon beim Umkristallisieren - unter Wasserabspaltung die Benzylidenverbindung lieferten.

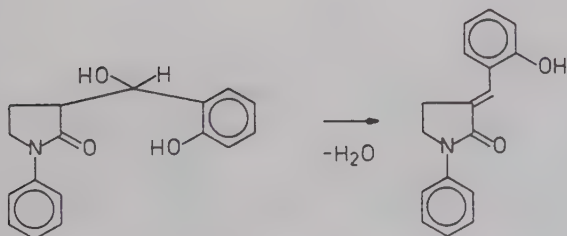


34a X = OH

41a X = HNCH₃

82 X = OH

83 X = HNCH₃



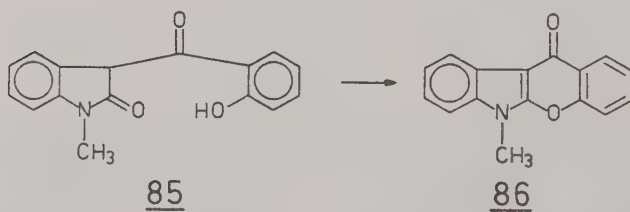
82

84

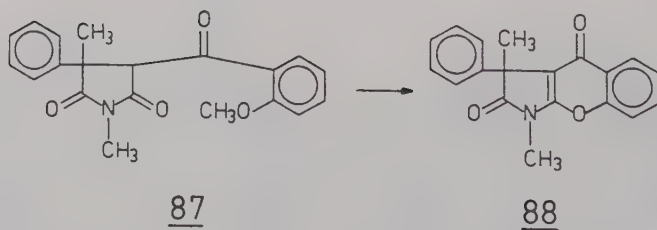
84 wurde durch Erhitzen von 82 in Isopropanol unter Zusatz von Schwefelsäure dargestellt. 82 und 83 lösen sich gut in hydrophilen Lösungsmitteln.

6. Ringschluß von 1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon 2

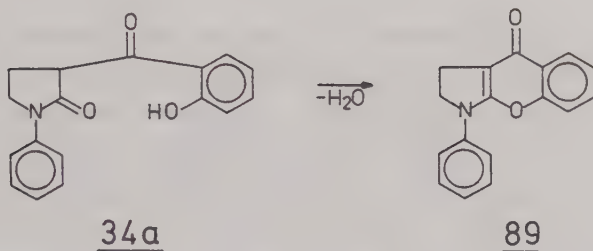
F. Eiden und H. Dobinsky hatten durch Ringschluß des 3-Acyl-oxindols 85 das Chromono-[2,3-b]-indol 86 erhalten [17].



Das Methoxybenzoyl-pyrrolidin-2,5-dion 87 ließ sich mit Pyridinhydrochlorid zum Chromono-pyrrolin-2-on 88 cyclisieren [35].



Nach gleichem Verfahren versuchte ich nun durch Wasserabspaltung aus 34a das 1-Phenyl-4-oxo-4H-benzopyrano[2,3-b]-pyrrol 89 darzustellen.



Beim Erhitzen von 34a im offenen Kolben konnte man die Bildung von Kondensationswasser beobachten. Durch anschließende Kugelrohrdestillation ließen sich farblose Kristalle gewinnen,

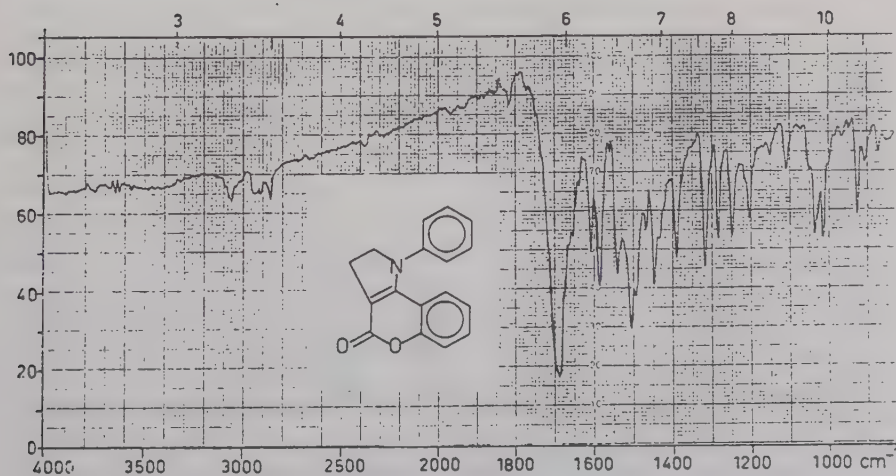


Abb. 13: IR-Spektrum von 34a cyclisiert

deren Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/e=263$ auf einen Ringschluß hindeutete. Die Eisenchloridreaktion war negativ und die Verbindung fluoreszierte im UV-Licht (254 und 366 nm) auffallend hellblau, ähnlich wie Chinin. Nach der Cyclisierung sollte die Carbonylgruppe im IR-Spektrum bei kleineren Wellenzahlen absorbieren als im Spektrum der Ausgangssubstanz 34a. Das Spektrum zeigt jedoch eine Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} , ein Wert, der um 30 cm^{-1} höher liegt als im Spektrum von 34a und der in Chromonspektren sonst nicht zu finden ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der beiden CH_2 -Gruppen des Fünfringes bei 2.96-3.37 ppm und 3.97-4.4 ppm zu sehen; im Aromatenbereich ist ein Multiplett bei 6.83-7.3 ppm den beiden zum Stickstoff metaständigen Protonen des N-Phenylrestes zuzuordnen, die übrigen aromatischen Protonen ergeben

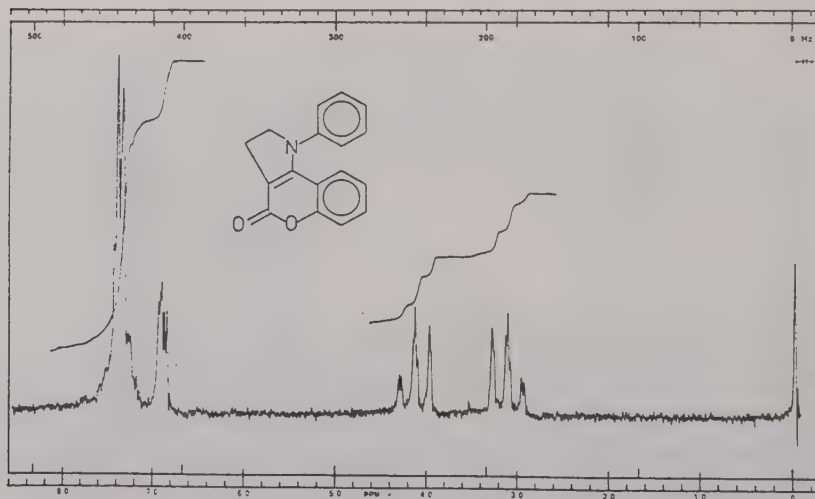
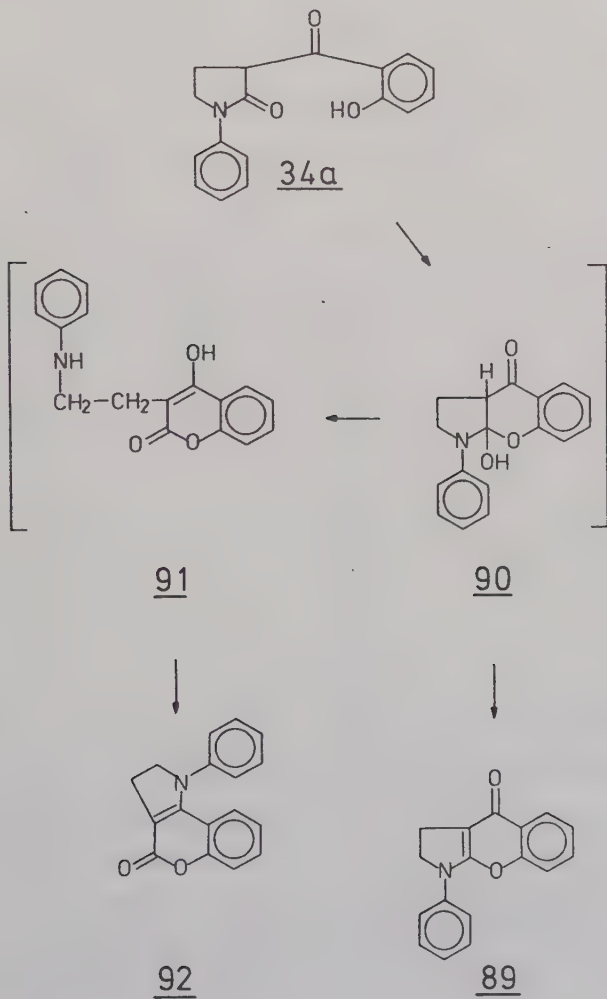


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 34a cyclisiert

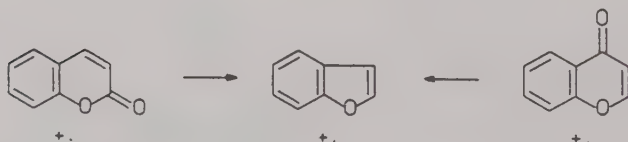
cyclisiert ein Multiplett bei 7.17-7.7 ppm. Ein bei 89 zu erwartendes, zu tieferem Feld verschobenes Signal für das aromatische Periproton fehlt.



IR- und NMR-Spektren lassen demnach vermuten, daß bei der Cyclisierung nicht 89 entstanden war, sondern daß der Addition zu 90 die Öffnung des Pyrrolidinringes und Bildung des Hydroxycumarin-Derivates 91 folgte und dann sich unter Wasserabspaltung das 1-Phenyl-2,3-dihydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 92 bildete.

Dazu paßt auch die Fluoreszenz der Verbindung im UV-Licht. Nach Untersuchungen von R.H. Goodwin und F. Kavanagh an fast hundert Cumarinen zeigen die meisten dieser Substanzen eine intensive Fluoreszenz [36].

Die im Massenspektrum zu beobachtende Abspaltung von CO unter Bildung eines Benzofuranradikalions kommt bei Chromonen und Cumarinen vor [37].



Eine Unterscheidung ist im allgemeinen dadurch möglich, daß bei Chromonen eine Retro-Diels-Alder Reaktion zu beobachten ist, während bei Cumarinen zuerst CO- und eine H-Radikal-Abspaltung folgen [37]. 34a cyclisiert zeigt keines dieser typischen Fragmentierungsmuster.

Häufig gelingt es auch, Cumarine und Chromone durch ihre UV-Spektren zu unterscheiden [38]. Ich habe zum Vergleich mit 34a

cyclisiert das 4-Piperidino- und das 4-Anilinocumarin 93 und 94 hergestellt und tatsächlich sind die Spektren der beiden Substanzen - wie Abbildung 15 zeigt - bemerkenswert ähnlich.

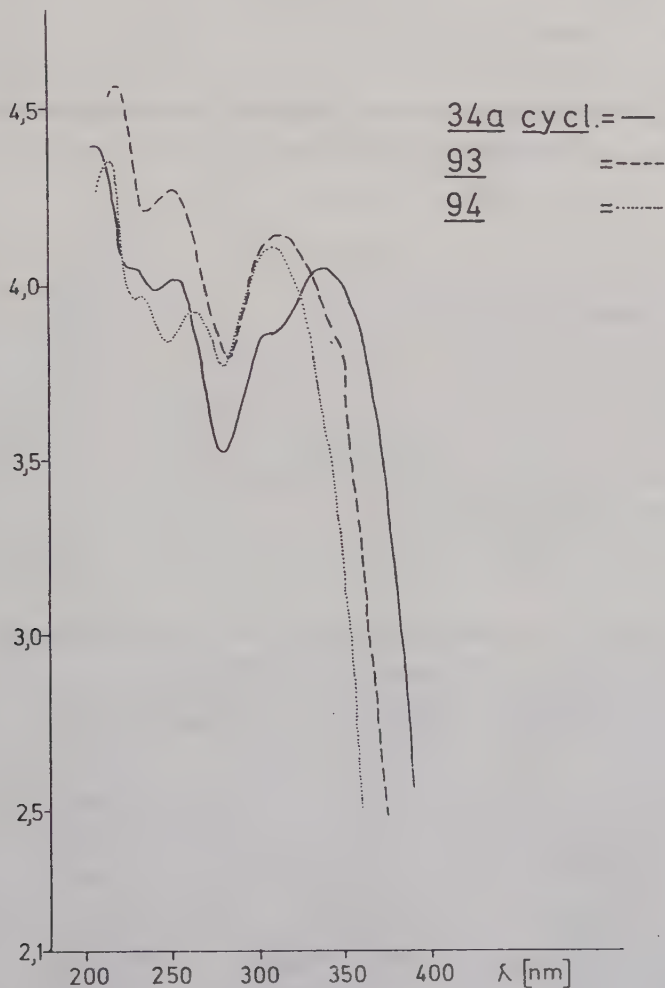


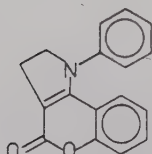
Abb. 15: UV-Spektren von 34a cyclisiert, 93 und 94 in MeOH

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten sich 89 und 92 deutlich durch die chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffatoms voneinander unterscheiden, wie der Vergleich von α - und γ -Pyrone in Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2: ^{13}C -NMR-Spektrum - Chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffatoms von α - und γ -Pyrone (ppm bezogen auf Me_4Si)

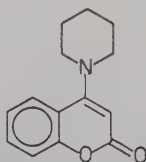
Substanz		ppm
2,6-Dimethyl-4-pyron	in CDCl_3 [39]	179.9
2,6-Diphenyl-4-pyron		180.0
2-Phenyl-4-pyron		179.2
Chromon		177.6
2-Pyron	in d_6 -Aceton [40]	162.0
4-Methyl-2-pyron		161.8
4,6-Diphenyl-2-pyron		160.3
Cumarin		160.4

Das Signal des Carbonylkohlenstoffs der untersuchten Substanz erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 159.3 ppm, bei den Vergleichssubstanzen 93 und 94 bei 162.5 bzw. 161.5 ppm.



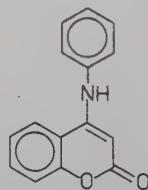
159,3 ppm

34a cycl.



162,5 ppm

93



161,5 ppm

94

Den spektroskopischen Daten zufolge ist beim Ringschluß von 34a offensichtlich das Cumarin-Derivat 92 entstanden und nicht das linear verknüpfte Chromono-[2,3-b]-pyrrolin 89.

Die Cumarinstruktur 92 wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt, die von Herrn Dr. Lotter am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre durchgeführt wurde, und für die ich mich auch an dieser Stelle recht herzlich bedanken möchte.

7. Röntgenstrukturanalyse

Experimentelles

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyran-[4,3-b]-pyrrol-4-on wurde aus Isopropanol kristallisiert und ergab farblos durchsichtige Kristalle. An einem quaderförmigen Einkristall mit Abmessungen 0.5 x 0.4 x 0.3 mm wurden Zellkonstanten und Raumgruppe bestimmt zu:

$$a = 10.015(3)\text{\AA}, \quad b = 15.705(4)\text{\AA}, \quad c = 16.526(6)\text{\AA}$$

$$\alpha = \gamma = 90^\circ, \quad \beta = 9.24(3)^\circ$$

Raumgruppe: monoklin C 2/c

Die Dichte wurde mit der Schwebemethode in KJ/H₂O-Lösung bestimmt zu 1.289 g/cm³ und ergab 8 Formeleinheiten pro Zelle, also ein Molekül in der asymmetrischen Einheit.

Die Intensitäten wurden mit einem rechnergesteuerten Vier-Kreis-Diffraktometer (R3m der Fa. Nicolet) vermessen unter Verwendung von monochromatisierter CuK_α-Strahlung. Bis zu einem maximalen Streuwinkel $2\theta = 58^\circ$ erhielten wir 1706 unabhängige Reflexe, wovon 171 nicht beobachtet waren ($F_o \leq 2.56$). Nach jeweils 50 Reflexen wurde ein Referenzreflex gemessen, der während der gesamten Meßdauer keine signifikanten Änderungen zeigte. Die üblichen Korrekturen für die Lorentz-Polarisation wurden an den gemessenen Daten vorgenommen. Auf Absorption wurde nicht korrigiert, da einerseits der Kristall

eine ideale Form hatte und andererseits es sich um eine reine Leichtatomstruktur mit geringem Absorptionsfaktor ($\mu=6.7 \text{ cm}^{-1}$) handelte.

Die Struktur wurde gelöst mit direkten Methoden unter Verwendung des Programmsystems SHELXTL¹⁾. Zwei Reflexe zur Ursprungswahl und fünf weitere permutierbare Startreflexe wurden ausgewählt und damit 32 mögliche Phasensätze berechnet. Von den fünf besten Lösungen (aufgrund des Kriteriums der "negativen Quartetts" [2]) wurden mit den 200 höchsten E-Werten jeweils eine E-Map gerechnet. Die beste Lösung (nach NQEST) war nicht interpretierbar, die zweitbeste zeigte die komplette Struktur, entsprechend Abb.16. Anschließende Verfeinerungszyklen konvergierten isotrop bei 15.7% und anisotrop bei dem endgültigen R-Wert von 9.2%. Die Minimalisierungsfunktion war $w. \sum |F_o| - |F_c| |^2$ mit $w = 1.0$. Die Least-squares Algebra folgt dem von Cruickshank³⁾ beschriebenen Algorithmus. Abstände und Winkel der verfeinerten Struktur gibt Abb. 17 wieder, die Atomkoordinaten sind in Tab. 3.

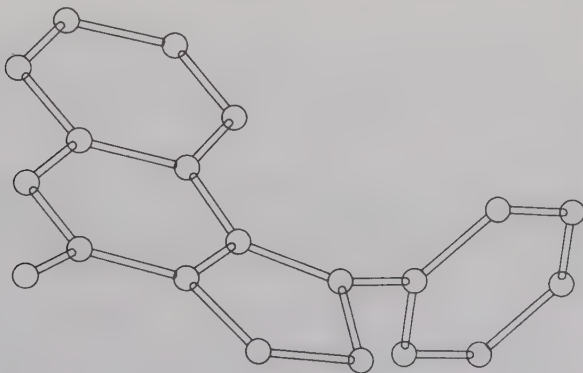


Abb. 16: Struktur in Projektion auf die kristallografische XY-Ebene

Tabelle 3: Lage und Schwingungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome (mit Standardabweichungen in Klammern).

Die Temperaturfaktoren ($\times 10^4$) sind definiert nach $\exp \left[-2\pi^2 (U_{11}^2 a^{*2} + \dots + 2U_{12}^2 a^* b^*) \right]$.

	x/a	y/b	z/c	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
N(1)	.53488(40)	.34231(29)	.96730(24)	595(26)	873(31)	575(25)	147(23)	188(20)	253(23)
O(4)	.14730(36)	.35105(26)	1.11590(22)	724(24)	976(29)	780(25)	161(22)	340(20)	0(21)
O(5)	.14981(29)	.42441(21)	1.00184(19)	459(18)	682(22)	672(21)	16(17)	153(16)	24(16)
C(2)	.55947(57)	.27940(41)	1.03362(32)	777(38)	1084(48)	631(35)	322(33)	202(29)	309(35)
C(3)	.43186(55)	.28823(37)	1.08888(31)	736(35)	871(40)	596(32)	108(29)	184(27)	210(31)
C(3a)	.34346(47)	.34708(31)	1.03833(27)	563(29)	603(30)	514(28)	- 13(23)	115(22)	69(24)
C(4)	.21333(49)	.37136(32)	1.05727(29)	623(31)	595(31)	562(30)	5(25)	149(24)	- 29(25)
C(5a)	.21429(44)	.45729(29)	.93536(27)	473(26)	521(28)	510(27)	- 56(23)	128(22)	- 6(23)
C(6)	.14125(48)	.51542(32)	.89026(30)	556(29)	594(31)	653(32)	- 40(26)	26(25)	69(25)
C(7)	.20021(53)	.55220(34)	.82245(33)	684(33)	622(33)	739(36)	- 35(28)	61(28)	113(27)
C(8)	.33265(56)	.53164(35)	.80184(32)	749(36)	659(35)	625(35)	78(29)	151(28)	164(29)
C(9)	.40542(51)	.47396(33)	.84827(29)	661(32)	632(32)	577(31)	62(26)	147(25)	108(27)
C(9a)	.34619(43)	.43464(28)	.91645(26)	477(26)	495(27)	486(26)	- 46(21)	100(20)	26(21)
C(9b)	.40862(44)	.37488(29)	.97086(26)	491(27)	549(28)	470(26)	- 24(22)	112(21)	63(23)
C(1)'	.62692(43)	.34203(31)	.90106(26)	431(25)	624(30)	469(26)	- 36(22)	83(20)	110(23)
C(2)'	.61195(47)	.28425(32)	.83985(28)	556(29)	667(32)	557(29)	- 80(25)	64(23)	- 41(25)
C(3)'	.70486(53)	.28300(35)	.77661(31)	656(33)	719(35)	631(33)	- 51(27)	133(26)	3(29)
C(4)'	.80987(51)	.33822(39)	.77693(33)	512(31)	912(41)	662(34)	10(31)	64(25)	41(30)
C(5)'	.82531(59)	.39481(45)	.83937(38)	715(38)	1113(51)	841(42)	- 47(39)	97(31)	-328(37)
C(6)'	.73255(58)	.39784(38)	.90329(34)	793(38)	809(39)	738(36)	-131(31)	36(29)	-214(32)

Literatur:

- [1] G.M. Sheldrick, SHELXTL (Release 2.5), A Program for Crystal Structure Determination, Cambridge - Göttingen, 1980.
- [2] G.T.DeTitta, J.W. Edmonds, D.A. Langa, H. Hauptmann, Acta Cryst, A31, 472, 1975.
- [3] D.W.J. Cruickshank, Crystallographic Computing, Munksgaard, 187, 1970.
- [4] International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. 3, 276, The Kynoch Press, Birmingham, 1968.

Diskussion

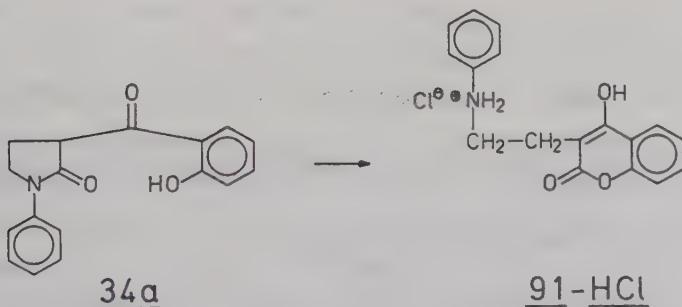
Nach der Röntgenstrukturanalyse handelt es sich bei dem diskutierten Reaktionsprodukt um ein 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 92. Das tricyclische System ist eben, wobei kein Atom weiter als 0.07 Å aus einer "besten Ebene" abweicht. Der heterocyclische Fünfring ist stark verzerrt. Die Bindungswinkel am C2 und C3 sind um 7° bzw. 9° verengt. Durch die vinyloge Säureamidstruktur ist der Abstand zwischen C-9b und dem Stickstoffatom und zwischen C-3a und C4 auf 1.36 bzw. 1.39 Å verkürzt; dies deutet auf partiellen Doppelbindungscharakter an dieser Stelle hin. Der N-Phenylrest steht nahezu senkrecht (Winkel 92,5°) zur Ebene des tricyclischen Systems.

Ich habe nun versucht, durch chemische Umsetzungen des Kondensationsproduktes die Cumarinstruktur zu beweisen.

8. Darstellung des Hydrochlorids von 91

Die Darstellung von 91-HCl, das bei der Cyclisierung von 34a als Zwischenprodukt auftreten sollte, gelang mir durch rückfließendes Erhitzen einer mit Chlorwasserstoff gesättigten methanolischen Lösung von 34a. Nach dem Erkalten fielen weiße Kristalle aus, deren Analysen zu einem Hydrochlorid passen.

Im IR-Spektrum ist zwischen 2600 und 3000 cm^{-1} eine breite Ammoniumbande zu sehen. Die Carbonylschwinung bei 1700 cm^{-1} paßt zur Struktur 91-HCl.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 91-HCl in d_6 -DMSO zeigt die Signale zweier dicht beieinander liegenden Multipletts bei $2.87\text{--}3.3$ und $3.3\text{--}3.73\text{ ppm}$ für die beiden CH_2 -Gruppen. Von den neun aromatischen Protonen ergeben acht ein Multiplett bei 7.26--

7.8 ppm, ein Proton erscheint ähnlich wie beim Hydroxycumarin zu tieferem Feld verschoben bei 8.0-8.23 ppm. Im Offset sind die Signale zweier austauschbarer Protonen (OH,NH) bei 9.23 ppm zu sehen.

Verbindung 91-HCl ließ sich in ausgezeichneten Ausbeuten (90%) zu 92 thermisch cyclisieren.

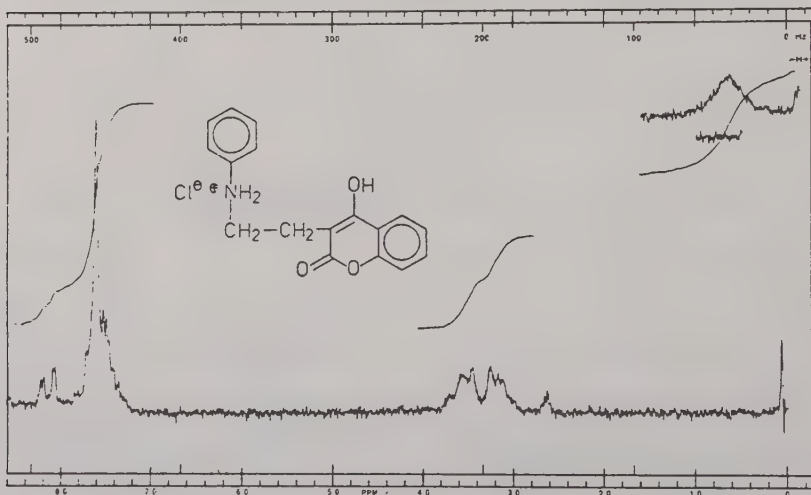
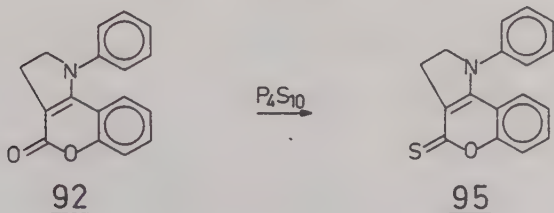


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 91-HCl

9. Reaktionen des 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 92

9.1 Umsetzung mit Tetraphosphordecasulfid

Durch Einwirken von Phosphorsulfid auf Cumarine lassen sich die entsprechenden Thion-Derivate darstellen [41].

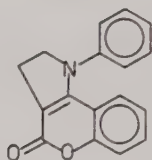


Die in der Literatur angegebene Methode mit absolutem Xylol als Lösungsmittel führte bei 92 auch nach Reaktionszeiten von mehreren Tagen nicht zum Erfolg; ich erhielt die geschweifte Verbindung nur in Ausbeuten, die unter 3% lagen. Die Verwendung von Dimethoxyethan und Zusatz von $NaHCO_3$ ergab ein 1:1-Gemisch von 92 und 95. Erst mit Pyridin als Lösungsmittel erhielt ich 95 in 70% Ausbeute.

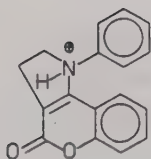
Beweisend für 95 ist das Fehlen der Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1690 cm^{-1} und die C=S-Schwingung bei 1100 cm^{-1} . Das UV-Spektrum der gelb gefärbten Verbindung zeigt die erwartete bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums um 70 nm gegenüber 92, die allerdings nicht gegen eine Chromonstruktur spricht, da Chromone nach gleichem Verfahren in 4-Thione übergeführt werden können [42].

9.2 Salzbildung von 92 mit Perchlorsäure

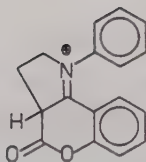
Die Addition eines Protons ist bei Verbindung 92 als vinylogem Carbamidsäureester bzw. Enamin am O, N oder C denkbar (96a-96c).



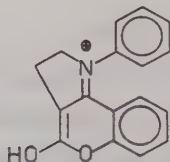
92



96a



96b



96c

Durch NMR- und UV-Spektren wurde bewiesen, daß Enaminoketone am Sauerstoff protoniert werden [43, 44]. Auch 92 ließ sich mit Perchlorsäure umsetzen und ich erhielt gelbliche Kristalle, deren Analysen zu einem Perchlorat passen. Eine C-Protonierung - 96b - läßt sich von vornherein ausschließen, da im ^1H -NMR-Spektrum (in CF_3COOD) das zu erwartende Signal (CH-CO) fehlt.

Im UV-Spektrum sollte ein am Stickstoff protoniertes Kation 96a bei niedrigeren Wellenlängen und mit geringerer Intensität absorbieren als 92, da durch die Protonierung die Kon-

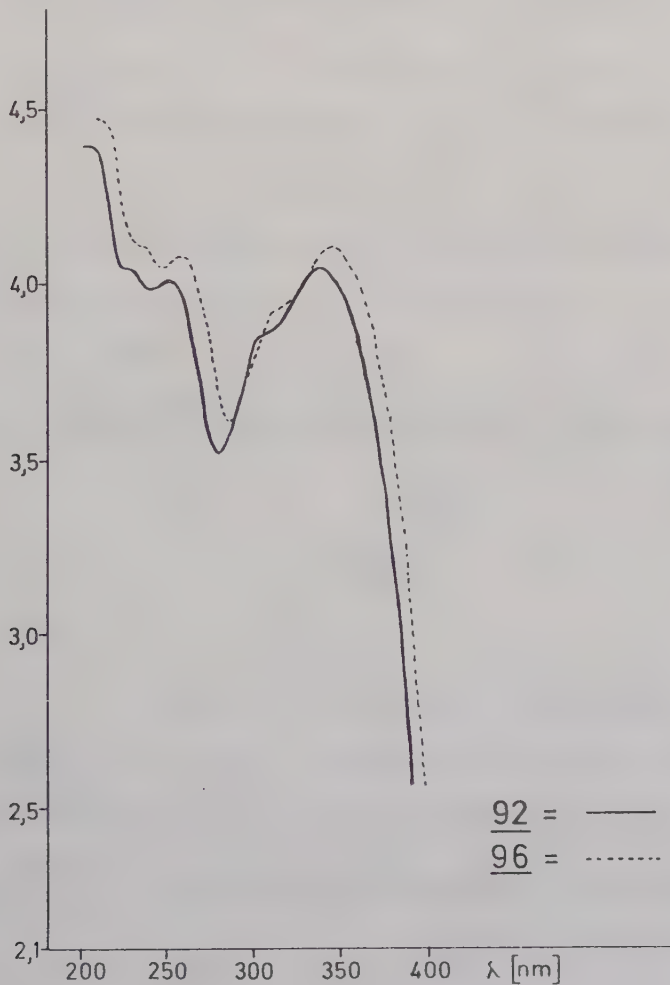
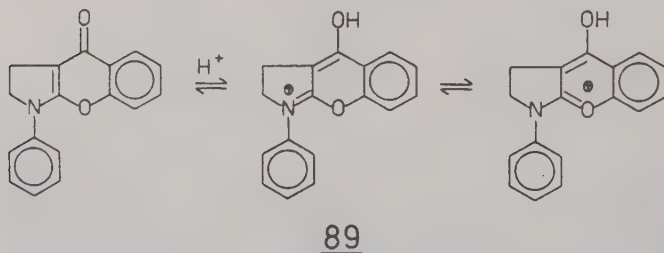


Abb. 19: UV-Spektren von 92 und 96 in MeOH

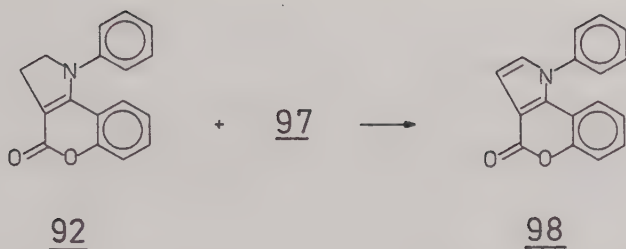
jugation unterbrochen wird. Das Spektrum sollte dem von Zimtsäureestern ähneln. Das Spektrum des Kations 96c hingegen sollte sich vom Spektrum der Base 92 nicht sehr unterscheiden.

Die große Ähnlichkeit der UV-Spektren von 92 und 96, sowohl im Kurvenverlauf, als auch in der Lage der Maxima, spricht für 96c. Dazu paßt auch das IR-Spektrum mit einer C=N-Schwingung bei 1670 cm^{-1} und einer breiten OH-Bande bei 3200 cm^{-1} . Auch dieses Ergebnis schließt die Chromonbildung nicht aus.



9.3 Dehydrierung mit Dichlor-dicyan-benzochinon

Zur Dehydrierung des Pyrrolidinringes verwandte ich 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon (DDQ) 97 [45]. Nach längerem Erhitzen von 92 mit DDQ in Methanol isolierte ich farblose Kristalle, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/e = 261$ die Dehydrierung bestätigt.



Im ^1H -NMR-Spektrum fehlen die Fünfring- CH_2 -Signale von 92. Die chemische Verschiebung des Carbonyl-C-Atoms im ^{13}C -NMR-Spektrum ändert sich durch die Pyrrolbildung nur geringfügig von 159.2 ppm 92 auf 157.8 ppm 98.

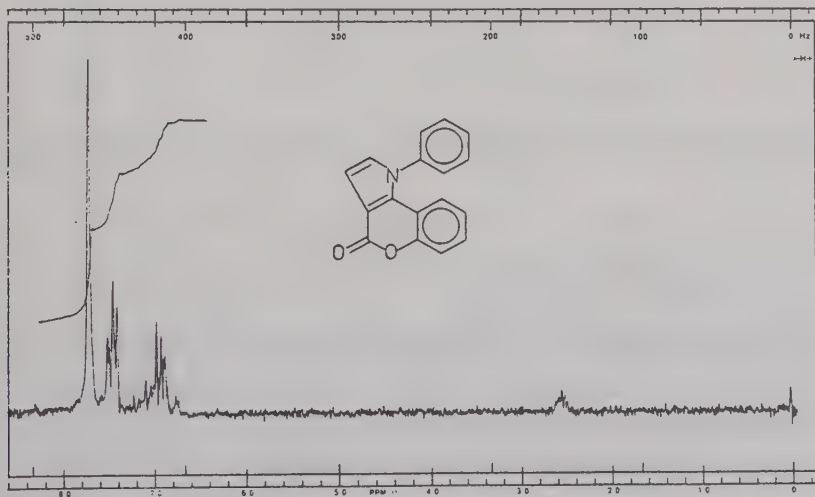


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 98 in d_6 -DMSO

Im IR-Spektrum von 98 fällt die im Vergleich zu 92 um 30 cm^{-1} höhere Carbonylabsorption bei 1720 cm^{-1} auf. Durch die Oxidation zum Pyrrol verhält sich die Substanz offensichtlich nicht mehr als vinyloges Säureamid und absorbiert jetzt bei einer Wellenzahl, die gut zu einem Cumarin-Derivat paßt.

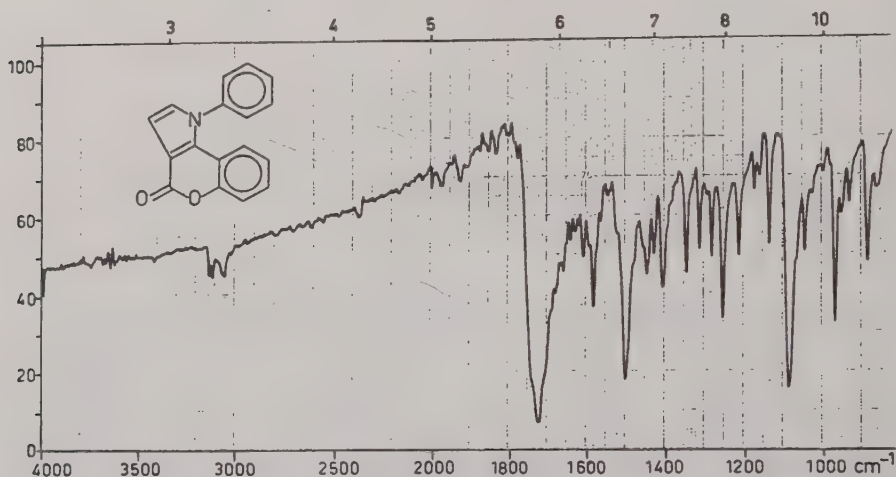
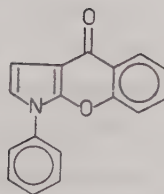


Abb. 21: IR-Spektrum von 98

Durch die Dehydrierung ist die typische hellblaue Fluoreszenz bei 254 und 366 nm verloren gegangen. Das langwellige Maximum im UV-Spektrum wird von 360 auf 320 nm verschoben. Auch diese Reaktion ist bei einem Chromon-Derivat denkbar.

89

DDQ
→

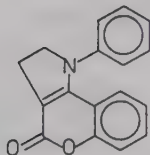


Eine Umsetzung von 98 mit Phosphorsulfid zum Thion-Derivat gelang nicht.

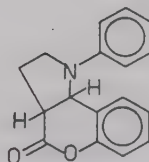
9.4 Reduktion von 92

Beim Reduzieren von 92 mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether entstand ein Gemisch von Substanzen, das an der Luft sofort polymerisierte. Beim Versuch der katalytischen Hydrierung mit Palladium/Kohle oder Platin/Kohle in Ethanol, Methanol oder Eisessig war auch nach 48 Stunden keine Reaktion festzustellen.

Da eine selektive Hydrierung der C=C-Doppelbindung in α,β -ungesättigten Ketonen und Lactamen mit Natriumamalgam beschrieben wurde [46], [47], setzte ich 92 mit diesem Reagenz in absolutem Ethanol um und erhielt in geringen Ausbeuten 99.



92



99

^1H -NMR-Spektrum von 99 (in CDCl_3): 2.0-2.4 ppm (m, 2H), 3.13-4.37 ppm (m, 3H), 5.2 ppm (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.6-7.47 ppm (m, 9H aromatisch); Molmasse 265 (ms).

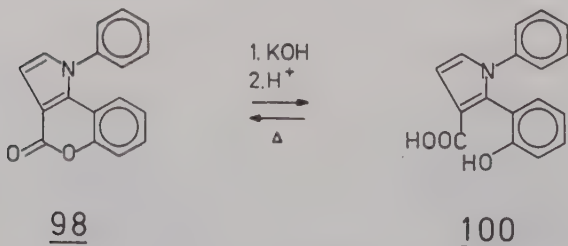
Die Carbonylbande von 99 liegt im IR-Spektrum bei 1760 cm^{-1} ; dies ist ein deutlicher Hinweis auf die Cumarinstruktur 92.

Bei einer Chromonstruktur hätte man nach der Reduktion eine Chromanoncarbonylbande im Bereich um 1680 cm^{-1} erwartet.

Die Umsetzung von 92 zum Dimethyl-Derivat mit Methylmagnesiumjodid gelang nicht, ich erhielt eine Vielzahl wasserlöslicher Substanzen.

9.5 Alkalische Hydrolyse von 98

Ich versuchte nun, durch alkalische Hydrolyse den Cumarinring in 98 zu öffnen, um mit der Darstellung des Pyrrolcarbonsäure-Derivates 100 einen weiteren Beweis für die Cumarinstruktur zu liefern.

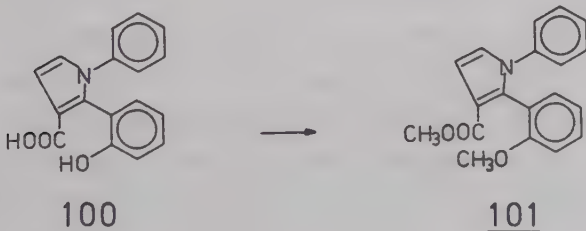


Beim Erhitzen von 98 in wässrig-methanolischer Kalilauge färbte sich der Reaktionsansatz gelb und ich erhielt nach dem Aufarbeiten mit Säure weiße Kristalle, deren Spektren zufolge 100 entstanden war. Im IR-Spektrum sind zwei OH-Banden zu erkennen. Bei 3520 cm^{-1} die phenolische OH-Gruppe und die breite Bande der Carbonsäure bei 2700 cm^{-1} . Die Carbonylbande erscheint bei 1650 cm^{-1} .

Im Massenspektrum erfolgt als erste Fragmentierung an Stelle einer Decarboxylierung eine Wasserabspaltung - wahrscheinlich unter Recyclisierung zu 98. Dafür spricht, daß 100 sich fast quantitativ durch Erhitzen über den Schmelzpunkt in 98 überführen läßt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in d_6 -DMSO) sind außer den Signalen der aromatischen und der olefinischen Protonen des Pyrrolrings (Multiplett bei 6.57-7.57 ppm) die Signale des Phenols und der Carbonsäure bei 3.4 bzw. 10.13 ppm zu sehen.

9.5.1 Methylierung von 100

Die Carbonsäure und die phenolische OH-Gruppe von 100 ließen sich in Dimethylsulfoxid/Kaliumhydroxid mit Methyljodid fast quantitativ methylieren.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 101 in CDCl_3 , sind die Signale der beiden CH_3 -Gruppen bei 3.45 und 3.7 ppm zu sehen.

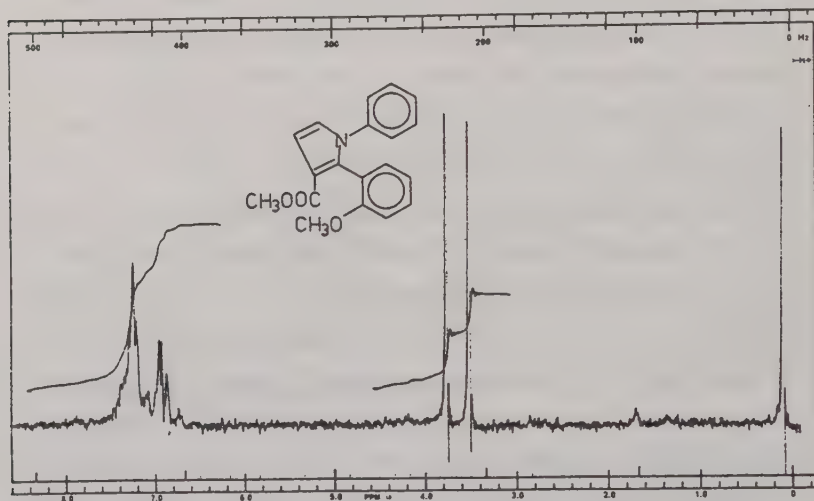
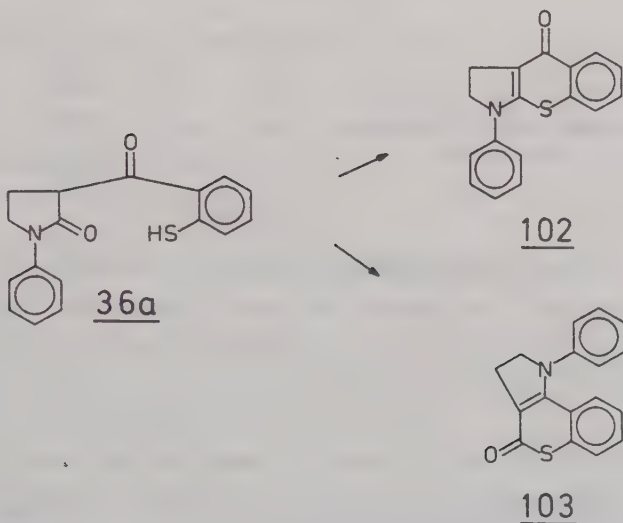


Abb. 22: ^1H -NMR-Spektrum von 101 in CDCl_3 ,

Im IR-Spektrum von 101 fehlen die OH-Banden und die Carbonylschwingung erscheint nun bei 1690 cm^{-1} .

10. Cyclisierung von 1-Phenyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2

Eine Cyclisierung von 36a wurde wiederum durch trockenes Erhitzen erreicht. Auch hier war, wie bei Verbindung 92, die Frage zu untersuchen, ob sich ein Chromon 102 oder ein Cumarin 103 gebildet hatte.



Ein erster Hinweis auf ein Cumarin-Derivat ist die intensiv gelbe Fluoreszenz des Cyclisierungsprodukts im UV-Licht bei 254 und 366 nm [36]. Im IR-Spektrum der gelb gefärbten Verbindung fehlt jedoch oberhalb von 1595 cm^{-1} eine Carbonylab-sorption. Wie ein Vergleich der Carbonylschwingung von Thiochromonen und Thiocumarinen in Tabelle 4 zeigt, absorbieren

Cumarine bei höheren Wellenzahlen. Die sehr niedrige Carbonylfrequenz von 1595 cm^{-1} würde demnach eher zur Chromonstruktur 1o2 passen.

Tabelle 4: Carbonylschwingungen im IR-Spektrum in cm^{-1} [17], [48].

Verbindung	Thio-1-cumin	Thio-1-chromon
Methyl-3	1620	1610
Methyl-6	1644	1621
Methyl-8	1631	1616
Dimethyl-3,6	1630	1617
5-Thiochromono[2,3-b]-indol		1560
6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]-indol		1610

Dagegen fehlt im ^1H -NMR-Spektrum (in CDCl_3) neben den zu erwartenden Signalen der beiden Fünfring- CH_2 -Gruppen bei 3.0-3.4 ppm und 4.0-4.33 ppm und einem Multiplett für die aromatischen Protonen bei 7.0-7.6 ppm das Signal eines aromatischen Periprotons, das bei 1o2 extra bei 8.2-8.4 ppm auftreten sollte.

Die chemische Verschiebung des Carbonyl-C-Atoms im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 176.8 ppm wiederum spricht, wie aus Tabelle 5 ersichtlich eher für Formulierung 1o2.

Tabelle 5: Chemische Verschiebung des Carbonyl-C-Atoms in CDCl_3 , TMS als Standard

Verbindung		ppm
Benzothiopyran-2-on	[39]	185.4
Thiochromon		179.4
36a cyclisiert		176.8

Da somit durch die spektroskopischen Daten eine eindeutige Unterscheidung zwischen 1o2 und 1o3 nicht möglich war, versuchte ich durch chemische Reaktionen die Struktur des Cyclisierungsprodukts festzustellen.

1o.1 Reaktionen des Cyclisierungsprodukts von 36a

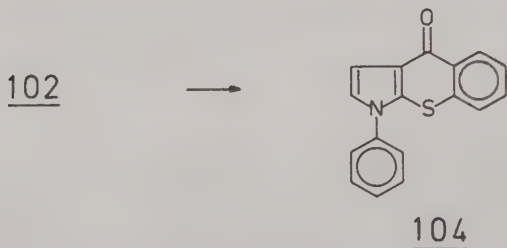
F. Eiden und I. Kochs haben durch Erhitzen von Chromonen in Acetanhydrid/Eisessig mit CH-aciden Verbindungen farbige Chromenylidenverbindungen erhalten [49].

Eine Umsetzung der ringgeschlossenen Verbindung mit N,N-Dimethylbarbitursäure 13, N,N-Diphenyldioxypyrazolidin 11 oder Malodinitril als CH-acide Verbindungen verlief erfolglos, ich isolierte stets nur Ausgangsverbindung; mit Diphenylketen (Chinolin-Addukt) war ebenfalls keine Reaktion festzustellen. Das sprach aber nicht unbedingt gegen die Chromonstruktur 1o2, da die Reaktivität der Carbonylgruppe durch den Donoreffekt des Pyrrolidinstickstoffs herabgesetzt sein sollte. Deshalb wollte ich durch Oxidation des Schwefelatoms zum Sulfon die Carbonylaktivität erhöhen. Mit Wasserstoffper-

oxid in Eisessig war jedoch auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen keine Umsetzung festzustellen. Mit Oxidationsmitteln wie m-Chlorperbenzoesäure, Kaliumpermanganat oder Natriumperjodat wurde die Verbindung zerstört.

10.1.1 Oxidation mit DDQ

Eine Dehydrierung gelang auch hier durch längeres rückfließendes Erhitzen von äquimolaren Mengen DDQ mit 102 bzw. 103 in absolutem MeOH.



Durch die Dehydrierung ist die Verbindung farblos geworden, die gelbe Fluoreszenz im UV-Licht bei 254 und 366 nm ist verschwunden. Die Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1640 cm^{-1} paßt gut zu dem Thiocumarin-Derivat 105 (siehe Tabelle 4).

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der Fünfring- CH_2 -Gruppen verschwunden.

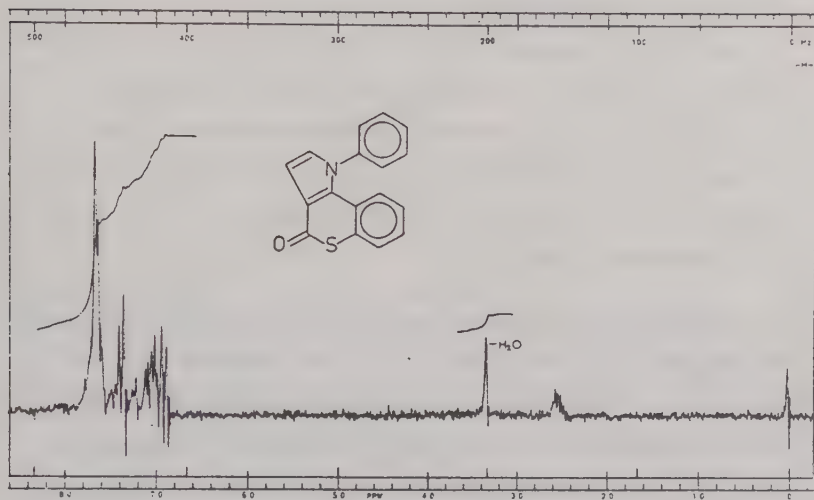


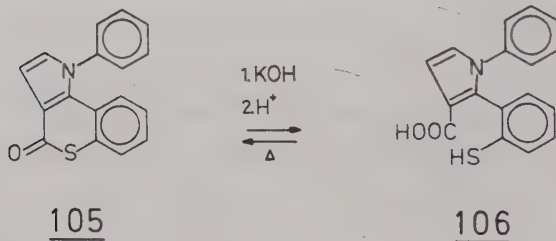
Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von 104 bzw. 105 in d_6 -DMSO

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (in d_6 -DMSO) wird durch die Dehydrierung das Signal des Carbonyl-C-Atoms zu tieferem Feld - von 176.8 auf 179.4 ppm - verschoben, das entspricht genau dem in der Literatur angegebenen Wert für Thiochromon (siehe Tabelle 5).

10.1.2 Alkalische Hydrolyse

Wie schon bei der Darstellung von 100 färbte sich auch bei der alkalischen Hydrolyse des Thio-Derivats der Ansatz nach einigen Minuten intensiv gelb und ich erhielt nach dem Aufarbeiten farblose, in wässrigem Natriumhydrogencarbonat lösliche Kristalle, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/e = 295$ zur Pyrrolcarbonsäure 106 paßt. Auch hier spaltet zuerst Wasser ab. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt recycelt die Verbindung wieder zu 105.

Im IR-Spektrum von 106 ist bei 2500 cm^{-1} eine breite Carbonsäurebande zu erkennen. Auch das $^1\text{H-NMR}$ bestätigt mit den Signalen der beiden austauschbaren Protonen des Thiophenols und der Carbonsäure bei 3.3 bzw. 10.3 ppm die Struktur von 106, d.h. bei der Cyclisierung von 36a ist wie beim Ringschluß von 34a ein Cumarin entstanden.



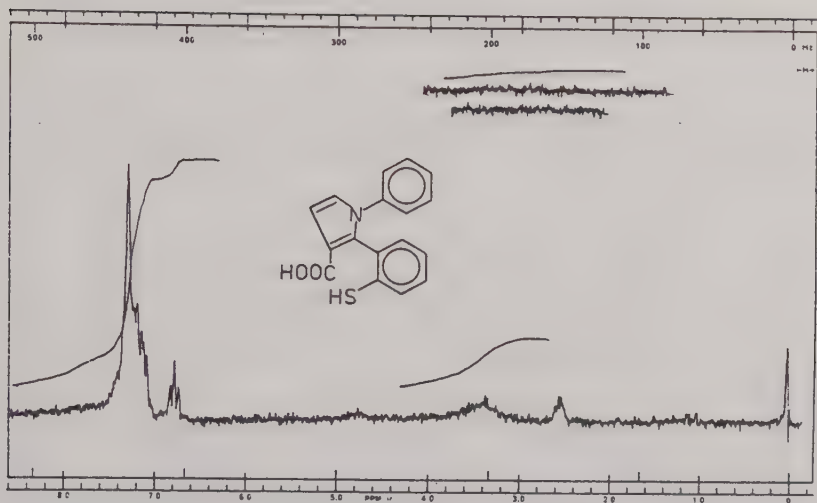
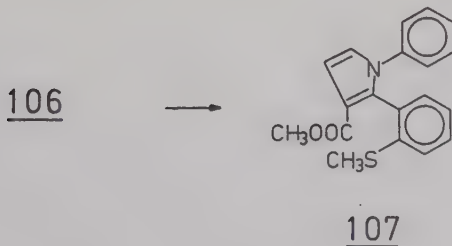


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von 106 in d_6 -DMSO

10.1.3 Methylierung von 106

Die Carbonsäure- und die Thiolgruppe von 106 ließen sich in Dimethylsulfoxid/Kaliumhydroxid mit Methyljodid in guten Ausbeuten wie bei 100 methylieren.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 107 sind die Signale der SCH_3 -Gruppe bei 2.3 ppm und der OCH_3 -Gruppe bei 3.7 ppm zu sehen.

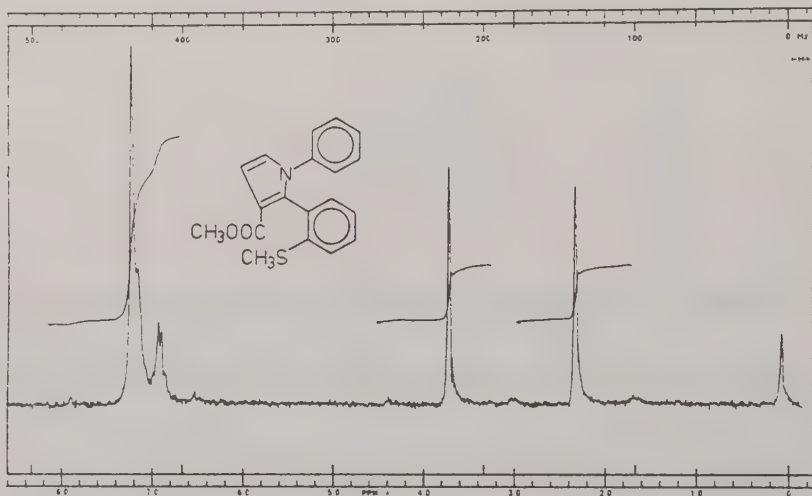
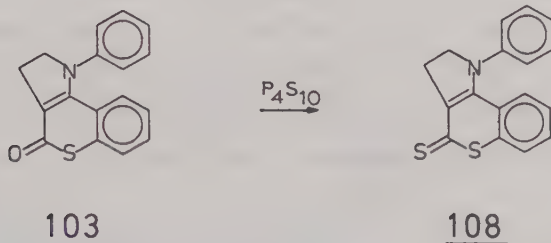


Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von 107 in CDCl_3

10.1.4 Schwefelung von 103 mit Phosphorsulfid

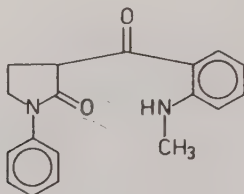
Auch hier gelang, wie bei 90, eine Thionylierung der Cumarin-carbonylgruppe mit Phosphorsulfid erst bei Verwendung von absolutem Pyridin als Lösungsmittel in befriedigenden Ausbeuten.



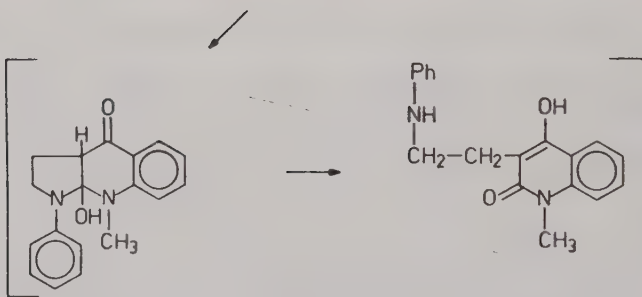
Im IR-Spektrum von 108 fehlt die Carbonylgruppe bei 1595 cm^{-1} . das langwellige Maximum im UV-Spektrum (gemessen in MeOH) verschiebt sich - im Vergleich zum Spektrum von 103 - von 368 auf 396 nm.

11. Cyclisierung von 1-Phenyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 41a

Nachdem sich bei der Cyclisierung von 34a und 36a Cumarine gebildet hatten, vermutete ich, statt der erwarteten Chromone gebildet hatten, vermutete ich,

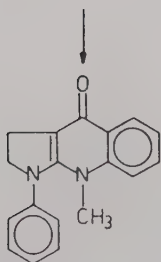


41a

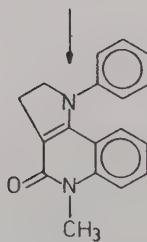


109

110



111



112

daß auch beim thermischen Ringschluß von 41a anstatt des 4-chinolons 111 das 2-Chinolon 112 entstehen würde.

Beim thermischen Cyclisieren von 41a entstand eine farblose, kristalline Verbindung, die mit Eisen-III-chlorid nicht reagiert und deren Molpeak bei $m/e=276$ im Massenspektrum einen Ringschluß bestätigt. Im IR-Spektrum fehlt eine NH-Bande und die Carbonylbande ist von 1680 nach 1640 cm^{-1} verschoben - ein Wert, der sowohl zu 111 als auch zu 112 paßt [50], [51], [52]. Das Cyclisierungsprodukt zeigt im UV-Licht bei 254 und 366 nm die gleiche hellblaue Fluoreszenz wie das Cumarin-Derivat 92.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die Signale der beiden CH_2 -Gruppen bei $2.97\text{--}3.57\text{ ppm}$ und $3.9\text{--}4.3\text{ ppm}$ sowie ein Singulett bei 3.7 ppm für die N-CH_3 -Gruppe. Die neun aromatischen Protonen ergeben ein Multiplett bei $6.87\text{--}7.6\text{ ppm}$. Das bei 111 zu erwartende aromatische Periproton fehlt.

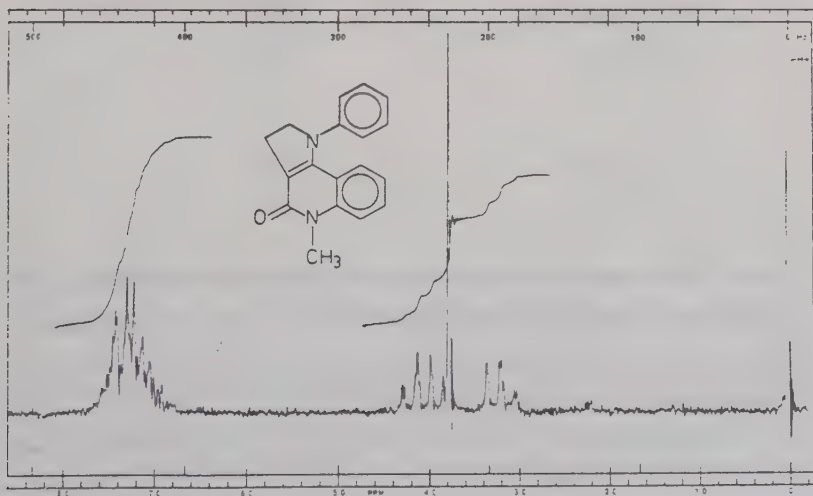
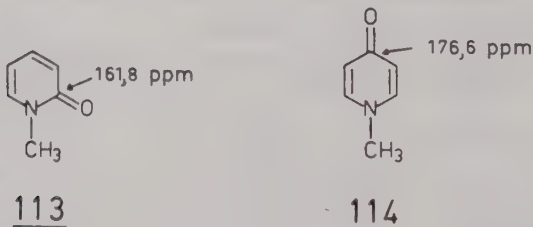


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von 41a cyclisiert

Eine Unterscheidung zwischen 2- und 4-Chinolonen ist durch einen Vergleich der UV-Spektren, gemessen in MeOH bzw. in saurer Lösung, möglich. 4-Chinolone sind stärkere Basen und ihre Spektren zeigen eine deutliche Änderung ihrer Maxima in saurer Lösung, während die Spektren von 2-Chinolonen in MeOH und in saurer Lösung fast gleich sind [52].

Die UV-Spektren des aus 41a hergestellten Produktes, in MeOH sowie in 50 proz. H₂SO₄, zeigen einen fast identischen Kurvenverlauf, das spricht für ein 2-Chinolon.

Im ¹³C-Spektrum (d₆-DMSO) des untersuchten Produkts erscheint das Signal des Carbonyl-C-Atoms bei 159.9 ppm. Als Vergleichsverbindungen dienen N-Methyl-2-pyridon 113 und N-Methyl-4-pyridon 114 [39].



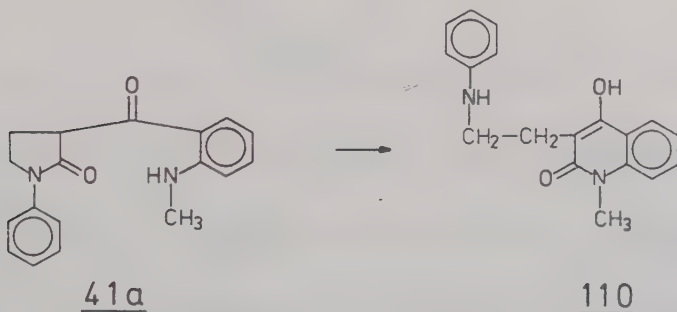
Dem ¹³C-NMR-Spektrum zufolge kann es sich bei dem aus 41a hergestellten Reaktionsprodukt nur um das 2-Chinolon 112 handeln.

Schließlich versuchte ich als Beweis für 112 das als Zwischenprodukt postulierte 4-Hydroxy-2-chinolon-Derivat 110 bei der Cyclisierung von 41a nachzuweisen. Die Darstellung von 110

gelang mir auch, und zwar durch alkalische Hydrolyse von 41a.

11.1 Alkalische Hydrolyse von 41a

Erhitzte ich 41a längere Zeit mit methanolisch-wässriger KOH, so entfärbte sich die Lösung. Nach dem Neutralisieren und Ausschütteln erhielt ich gelbliche Kristalle, die im Massenspektrum den gleichen Molpeak bei $m/e=294$ aufwiesen wie 41a. Im IR-Spektrum ist bei 3260 cm^{-1} - wie bei 41a - eine NH-Bande zu erkennen. Die Carbonylbande erscheint jetzt um 50 cm^{-1} tiefer bei 1640 cm^{-1} , einem Wert, der gut zu 110 paßt. Eine Carbonsäure, die bei der alkalischen Hydrolyse hätte entstehen können, ist im IR-Spektrum nicht nachweisbar.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal der N-CH_3 -Gruppe - durch den Ringschluß zu tieferem Feld verschoben - jetzt bei 3.67 ppm . Die Signale der beiden CH_2 -Gruppen sind gegenüber 41a hochfeldverschoben und ergaben ein breites nicht deutlich aufgespaltenes Signal bei $3.07\text{--}3.57\text{ ppm}$. Im Aromatenbereich

ist von 6.7-7.63 ppm ein breites Multiplett von 10 Protonen zu sehen, von denen zwei mit D₂O austauschbar sind (OH, NH). Das Signal eines aromatischen Periprotons liegt bei 7.9-8.13 ppm und ist damit deutlich von den anderen abgesetzt zu tieferem Feld verschoben.

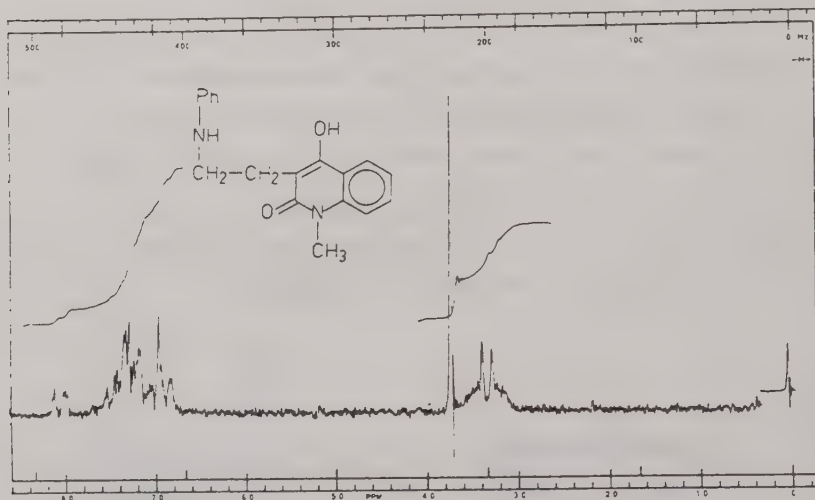
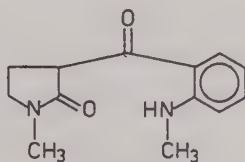


Abb. 27: ¹H-NMR-Spektrum von **11o** in CDCl₃,

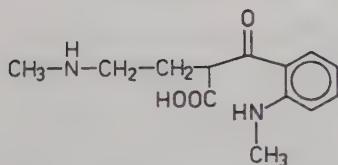
11o läßt sich in ausgezeichneten Ausbeuten thermisch zu **112** cyclisieren. Durch präparative Dickschichtchromatographie gelang es mir dann, **11o** beim thermischen Ringschluß von **41a** zu isolieren. Damit habe ich nachgewiesen, daß bei der Darstellung von **112** intermediär das 4-Hydroxy-2-quinolon-Derivat **11o** entsteht, das dann unter H₂O-Abspaltung und Bildung von **112** den Ring schließt.

Das Hydrochlorid von 11o entstand, neben viel Ausgangsverbindung und wenig 112, wenn 41a unter Acyllactamumlagerungsbedingungen [34] im Bombenrohr erhitzt wurde. Auch dieses Salz läßt sich in wesentlich besseren Ausbeuten als 41a thermisch zu 112 cyclisieren.

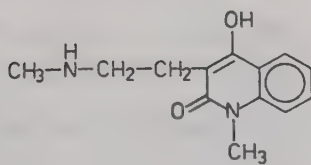
Anders verlief die alkalische Hydrolyse beim N-Methylpyrrolidinon-Derivat 41b. Hier entstand kein 4-Hydroxy-2-chinolon-abkömmling 115, sondern die ringoffene Aminosäure 116, die sich in ausgezeichneten Ausbeuten zu 117 cyclisieren ließ.



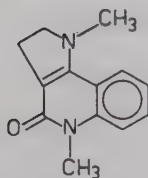
41 b



116



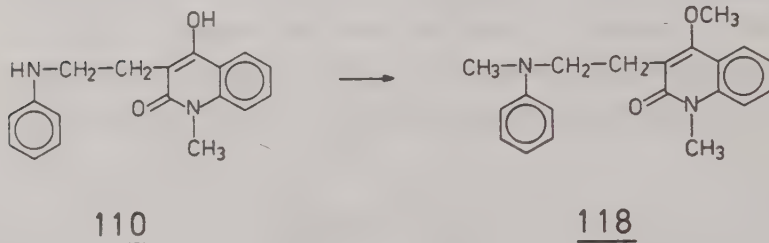
115



117

11.1.1 Methylierung von 110 in Dimethylsulfoxyd/Kalilauge

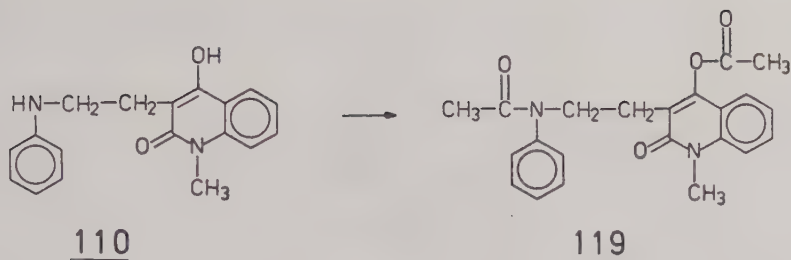
Die Amino- und die enolische OH-Gruppe lassen sich in Dimethylsulfoxyd/Kalilauge mit Methyljodid in guter Ausbeute methylieren.



Im IR-Spektrum der farblosen, kristallinen Verbindung ist bei 3260 cm^{-1} keine NH-Bande mehr zu sehen und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die Signale der beiden zusätzlichen CH_3 -Gruppen bei 3.97 (OCH_3) und 3.1 ppm (NCH_3).

11.1.2 Acetylierung von 110

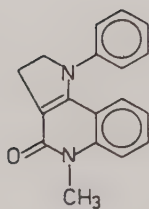
Beim Erhitzen von 110 mit einem Überschuß Acetanhydrid erhielt ich nach dem Entfernen des Lösungsmittels farblose Kristalle, deren Massenspektrum mit einem Molpeak bei $m/e=378$ die zweifache Acetylierung bestätigt.



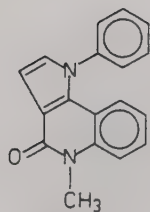
Im IR-Spektrum ist die Carbonylschwingung des Enolesters bei 1770 cm^{-1} zu sehen; die NH-Bande von 110 ist verschwunden. das ^1H -NMR-Spektrum von 119 in CDCl_3 zeigt die Signale der beiden Acetylgruppen bei 1.86 (OCOCH_3) und 2.53 ppm (NCOCH_3).

11.1.3 Umsetzung von 112 mit DDQ, Tetraphosphordecasulfid und Perchlorsäure

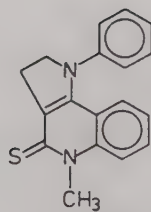
Wie 92 und 103 ließ sich auch 112 mit DDQ 97 zum Pyrrol-Derivat 120 dehydrieren. Mit Phosphorsulfid in Pyridin erhielt ich in guten Ausbeuten das gelb gefärbte Thion-Derivat 121 und mit Perchlorsäure in Eisessig das Perchlorat 122 (spektroskopische Daten im praktischen Teil).



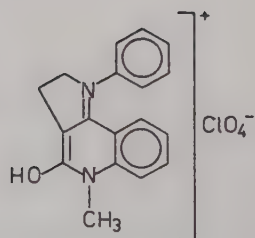
112



120

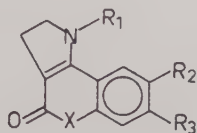


121



122

Tabelle 6: Durch thermische Cyclisierung aus 3-Acylpyrrolidinonen dargestellte Heterocyclen



Ausgangs- verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	X	Cyclisierte Verbindung
<u>34a</u>	C ₆ H ₅	H	H	O	<u>92</u>
<u>34b</u>	C ₆ H ₅	Cl	H	O	<u>123</u>
<u>34c</u>	C ₆ H ₅	H	OH	O	<u>124*</u>
<u>34d</u>	C ₆ H ₅ Cl ₂ (3,4)	H	H	O	<u>125</u>
<u>34e</u>	CH ₃	H	H	O	<u>126</u>
<u>34f</u>	CH ₃	Cl	H	O	<u>127</u>
<u>34h</u>	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	O	<u>128</u>
<u>36a</u>	C ₆ H ₅	H	H	S	<u>103</u>
<u>36b</u>	CH ₃	H	H	S	<u>129</u>
<u>41a</u>	C ₆ H ₅	H	H	N CH ₃	<u>112</u>
<u>41b</u>	CH ₃	H	H	N CH ₃	<u>130</u>
<u>41c</u>	C ₆ H ₅ Cl ₂ (3,4)	H	H	N CH ₃	<u>131</u>

Formelbild und Analysendaten sind im praktischen Teil unter der aufgeführten Nummer zu finden.

*34c wurde nach Verfahren III mit Pyridinhydrochlorid ringgeschlossen.

Tabelle 7: Mit DDQ zum Pyrrol-Derivat dehydrierte Verbindungen



Ausgangs- verbindung	Dehydrierte Verbindung
<u>92</u>	<u>98</u>
<u>126</u>	<u>132</u>
<u>127</u>	<u>133</u>
<u>128</u>	<u>134</u>
<u>103</u>	<u>105</u>
<u>112</u>	<u>120</u>

Formelbild und Analysendaten im praktischen Teil

12. Ringschluß von N-Alkyl-3-acyllactamen mit Pyridinhydrochlorid

Der thermische Ringschluß lieferte bei den N-Alkyl-3-acyllactamen nur noch schlechte Ausbeuten und viele Nebenprodukte. Deshalb versuchte ich, da sich die N-Phenyl-3-acyl-pyrrolidinone außer thermisch auch mit Pyridinhydrochlorid in guten Ausbeuten cyclisieren ließen, bei 34e und 34h einen Ringschluß auf diese Weise.

Beim Erhitzen von 34e oder 34h im offenen Kolben unter Stickstoffbegasung mit einem 10-fachen Überschuß an Pyridinhydrochlorid erhielt ich nach dem Aufarbeiten in beiden Fällen die gleiche weiße kristalline Verbindung. Schmelzpunkt und Molpeak im Massenspektrum bei $m/e=187$ zeigen, daß nicht 126 bzw. 128 entstanden war.

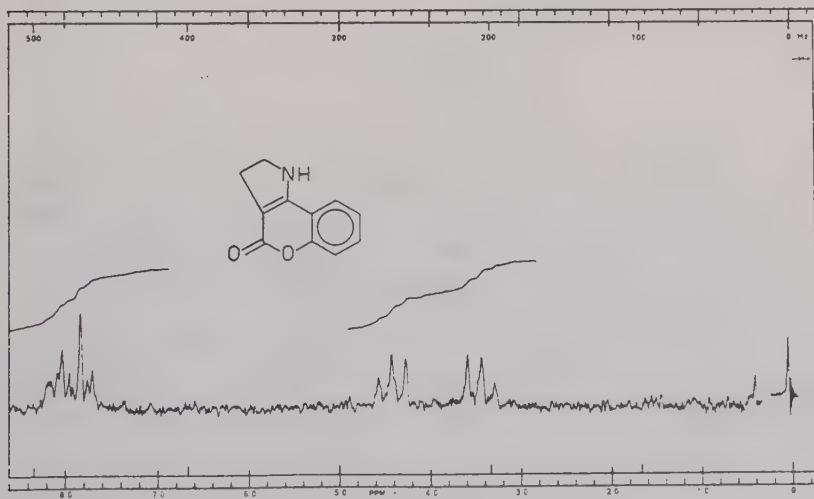
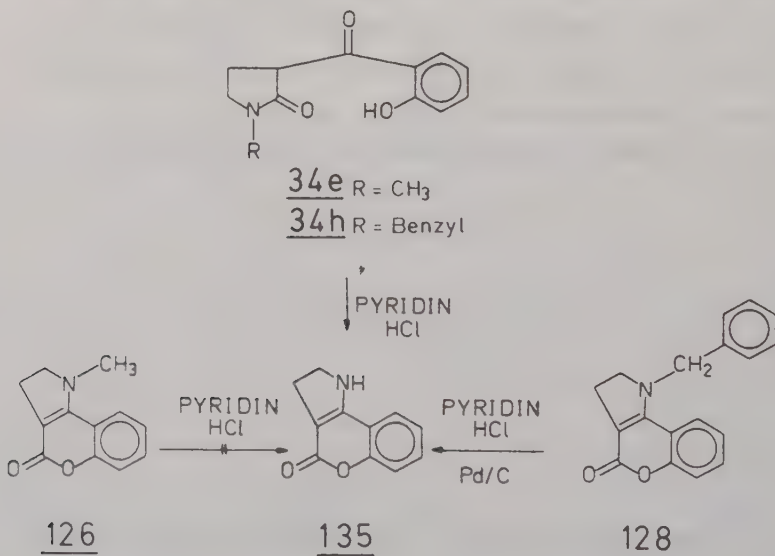


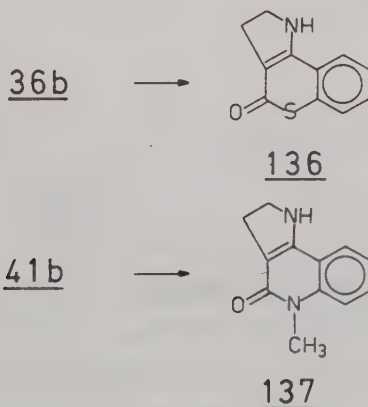
Abb. 28: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 135 in CF_3COOD

Im ^1H -NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure) des Cyclisierungsprodukts ist außer den Signalen der beiden CH_2 -Gruppen bei 3.23-3.53 ppm und 4.03-4.53 ppm nur noch ein Multiplett für die vier aromatischen Protonen bei 7.64-8.2 ppm zu sehen. Das Signal der N-Methylgruppe bzw. N-Benzylgruppe fehlt.

Die Carbonylbande im IR-Spektrum liegt bei 1645 cm^{-1} und damit gegenüber den Ausgangsverbindungen 34e und 34h bei kleineren Wellenzahlen. Bei 3175 cm^{-1} ist eine NH-Bande zu sehen. Bei der Umsetzung mit Pyridinhydrochlorid hat demnach neben der Cyclisierung eine Abspaltung des Methyl- bzw. Benzylrestes stattgefunden, es ist 135 entstanden.



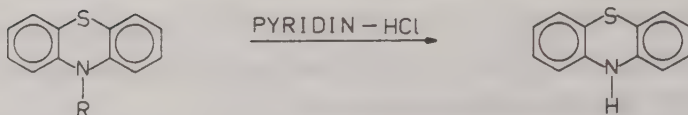
Verbindung 135 läßt sich auch durch Entbenzylieren von 128 mit Palladium/Kohle oder Pyridinhydrochlorid darstellen; im Gegensatz dazu ist eine Entmethylierung von 126 mit Pyridinhydrochlorid nicht möglich. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 135 in CDCl_3 ist das Signal des Carbonyl-C-Atoms bei dem zum Cumarinsystem passenden Wert von 159.4 ppm zu sehen. Auch bei 36b und 41b erfolgte mit Pyridinhydrochlorid unter den gleichen Bedingungen Ringschluß und Entmethylierung.



Eine Entalkylierung von N-Alkyl-carbonsäureamiden oder -aniliden mit Pyridinhydrochlorid wurde von D. Klamann und E. Schaffer beschrieben [53].



Ebenfalls mit Pyridinhydrochlorid lassen sich bei N-Alkyl-Phenothiazinen die Alkylgruppen abspalten [54].

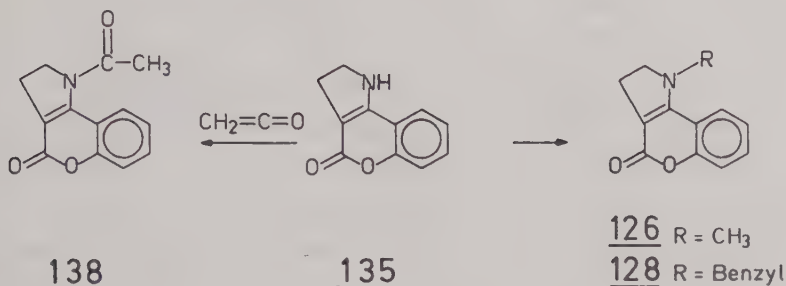


12.1 Reaktionen von 135

12.1.1 Alkylierung

Primäre oder sekundäre Säureamide lassen sich mit Methyljodid und Natriumhydrid als Base in Benzol alkylieren [55]. 135 lieferte als vinyloges Säureamid unter diesen Bedingungen nicht das gewünschte N-Methyl-Derivat, das identisch mit der durch thermische Cyclisierung dargestellten Verbindung 126 sein müßte, sondern ich erhielt nur die Ausgangsverbindung zurück. Auch die Verwendung von Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel und Natriumhydrid war erfolglos. Deshalb versuchte ich eine von Johnstone und Rose beschriebene Alkylierungsmethode mit pulverisiertem Kaliumhydroxyd in Dimethylsulfoxyd, die bei Phenolen, Alkoholen, Amiden und Säuren ausgezeichnete Ausbeuten bei kurzen Reaktionszeiten liefert, ohne daß man besonders wasserfrei arbeiten muß [56]. Tatsächlich erhielt ich auf diese

Weise 126 bzw. 128 in fast hundertprozentiger Ausbeute.

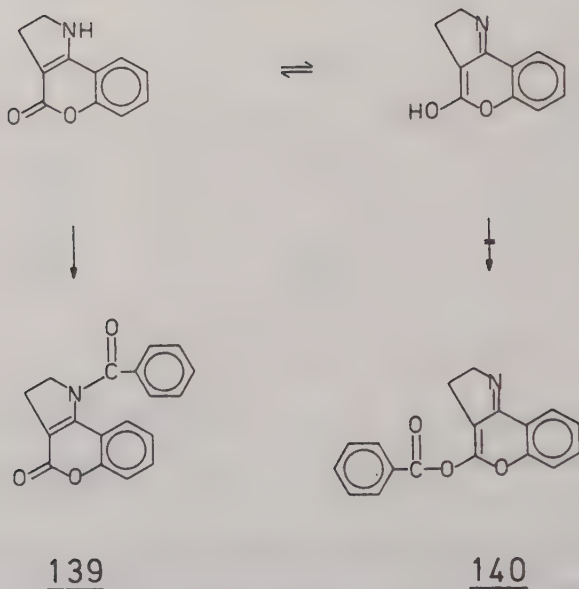


12.1.2 Acylierung

Mit Acetanhydrid ließ sich 135 nicht in die Acylverbindung 138 überführen. Wurde dagegen zu einer Suspension von 135 in Methylenchlorid unter Kühlen ca. drei Stunden Keten eingeleitet und die Lösung über Nacht stehen gelassen, so erhielt ich in guten Ausbeuten die N-Acylverbindung 138. Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von 138 ist bei 2.37 ppm das Signal der CH₃-Gruppe zu sehen.

12.1.3 Umsetzung von 135 mit Benzoylchlorid

Beim Erhitzen von 135 mit Benzoylchlorid in Pyridin erhielt ich weiße Kristalle, deren Molpeak im Massenspektrum bei m/e = 291 die Benzoylierung bestätigt. 135 könnte nun entweder am Stickstoff oder am Sauerstoff reagiert haben.



Die O-Benzoylverbindung 140 läßt sich ausschließen, da das Reaktionsprodukt sich durch Erhitzen in 3N-H₂SO₄ nicht verändert. 140 sollte sich als Enolester und Keten-O,O-Acetal leicht mit wässriger Säure aufspalten lassen. Im IR-Spektrum ist bei 1750 cm⁻¹ die C=C-N-CO-Ph-Bande zu sehen. Die Cumarincarbonylbande wird durch die Benzoylierung um 25 cm⁻¹ zu höheren Wellenzahlen verschoben und erscheint jetzt bei 1670 cm⁻¹.

13. Ringschluß der 3-Acylpiperidone

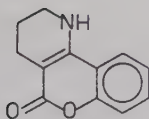
Ich untersuchte nun, ob der Ringschluß bei den 3-Acylpiperidonen in der gleichen Weise erfolgt, wie bei den 3-Acylpyrrolidinonen. Das Ergebnis: Thermisch ließen sich die N-Alkyl-3-acylpiperidone nicht mehr in präparativ verwertbaren Ausbeuten cyclisieren, es entstanden zu viele Nebenprodukte. Zwar gelang es mir beim thermischen Ringschluß von 71a mittels Dickschichtchromatographie geringe Mengen einer Verbindung zu isolieren, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/e=215$ auf einen Ringschluß hindeutete, die isolierte Substanzmenge war aber für spektroskopische Untersuchungen zu gering.



71a $R_1 = \text{CH}_3$

71b $R_1 = \text{Benzyl}$

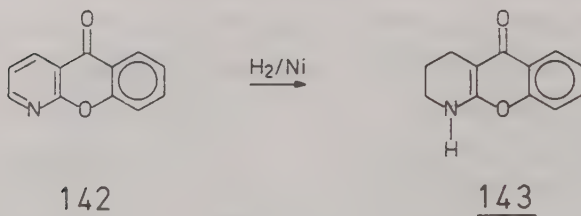
↓ PYRIDIN
HCl



141

Deshalb versuchte ich einen Ringschluß mit Pyridinhydrochlorid, um zu der am Stickstoff unsubstituierten Verbindung 141 zu gelangen.

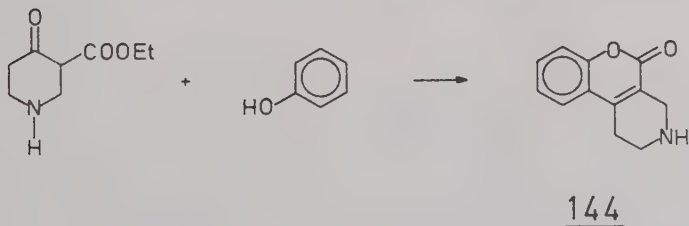
Der Nachweis der Cumarinstruktur sollte hier einfach sein, da P. Nantka-Namirski, J. Piechaczek und J. Wrotek durch Hydrieren von Benzopyrano-[2,3-b]-pyridin-5-on 142 das Strukturisomere 143 dargestellt [57] und mir freundlicherweise die Substanz zur Aufnahme von Spektren zur Verfügung gestellt haben.



Die beim Cyclisieren von 71a und 71b mit Pyridinhydrochlorid erhaltenen weißen Kristalle hatten mit 232°C den gleichen Schmelzpunkt, der von den polnischen Autoren für 143 in der Literatur angegeben wird [57]. Der Mischschmelzpunkt von 196-205° deutet jedoch darauf hin, daß es sich bei 141 und 143 nicht um die gleiche Verbindung handelt. Unterschiedlich sind auch die IR-Spektren: während bei 143 die Carbonylbande bei 1630 cm⁻¹ erscheint, absorbiert 141 - um 30 cm⁻¹ höher - bei 1660 cm⁻¹. Vergleicht man die ¹H-NMR-Spektren von 141 und 143 in Trifluoressigsäure, so ist im Aliphatenbereich nur das Signal der CH₂-Gruppe neben der Doppelbindung bei 2.83-3.17 ppm

(141, 2.76-3.1 ppm) geringfügig zu tieferem Feld verschoben. Die Signale der beiden anderen CH_2 -Gruppen weisen die gleiche chemische Verschiebung auf (2.06-2.42 und 3.7-4.0 ppm). Im Aromatenbereich ist jedoch ein deutlicher Unterschied festzustellen. Im Spektrum von 141 ergaben die vier aromatischen Protonen ein Multiplett von 7.57-8.23 ppm, bei 143 hingegen ist von den aromatischen Protonen eines mit einem Signal bei 8.1-8.37 ppm deutlich zu tieferem Feld verschoben. Die anderen drei zeigen ein Multiplett bei 7.47-8.03 ppm.

Mit 141 wurde eine Verbindung dargestellt, die isomer zum 1,2,3,4-Tetrahydro-benzopyrano-[3,4-c]-pyridin-5-on 144 ist, die von R.E. Brown und J. Shavel aus 4-Piperidon-3-carbonsäure-ethylester und Phenol dargestellt wurde. 144 soll bronchodilatorisch wirksam sein [58].



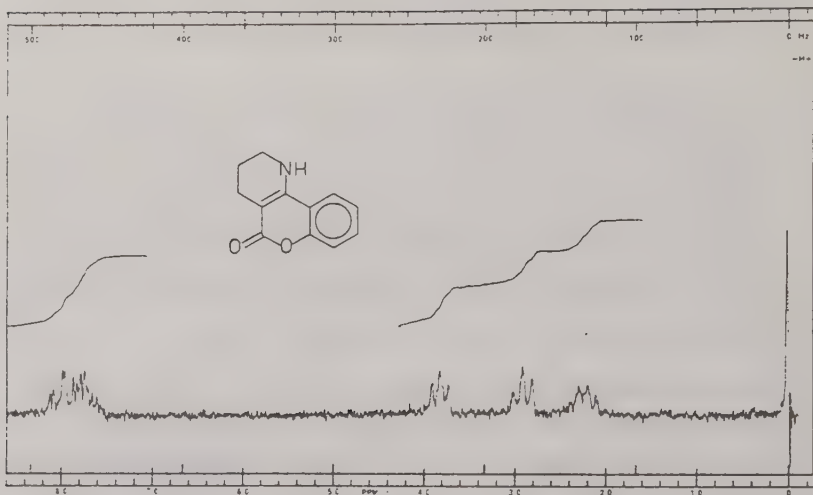


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum von 141

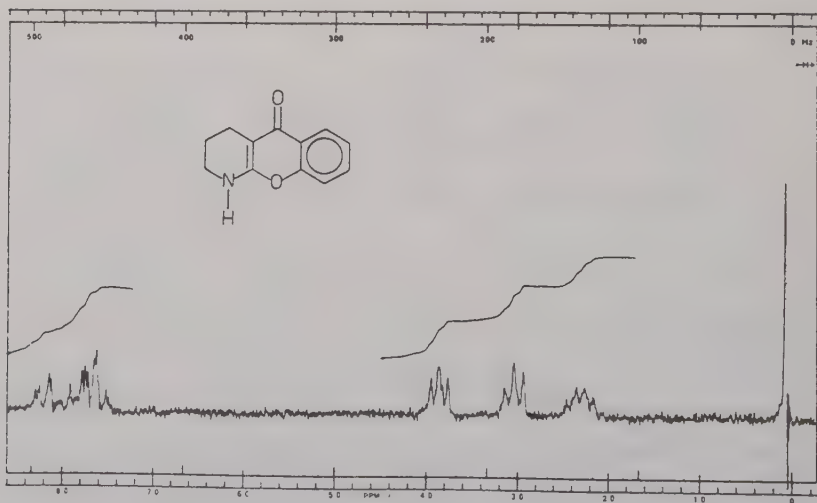
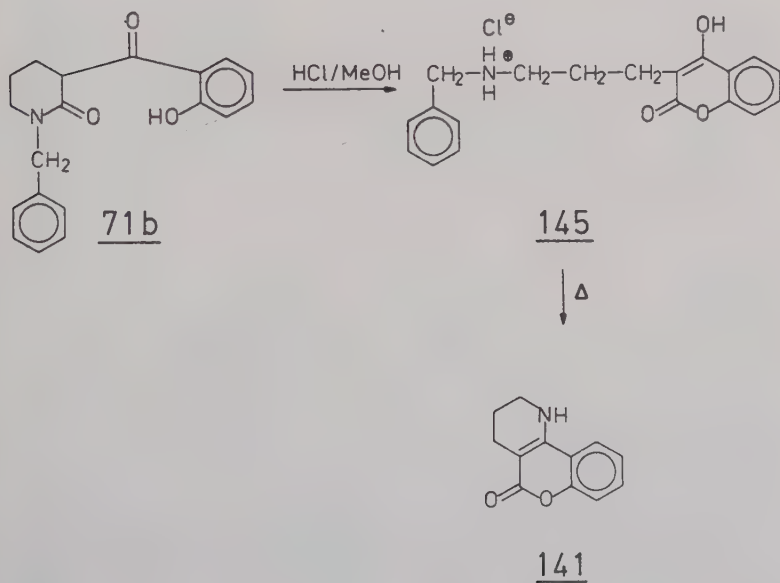


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von 143

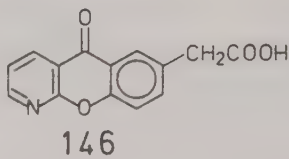
Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint das Signal des Carbonyl-C-Atoms von 143 bei 172 ppm, während 141 den auch bei den 2,3-Dihydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrolen gemessenen Wert von 161 ppm aufweist.

Analog zu den 3-Acyl-Fünfringlactamen ließ sich auch aus 71b in absolutem Methanol mit Chlorwasserstoff das Hydroxycumarinhydrochlorid 145 darstellen. Bei der thermischen Cyclisierung von 145 wird jedoch gleichzeitig entbenzyliert und es entsteht 141.



13.1 Oxidation von 141 mit DDQ

Die Benzopyrano-pyridinylelessigsäure 146 soll als Schmerzmittel und fiebersenkende Substanz wirksamer als Aspirin und Phenylbutazon sein [59].



Deshalb erschien es mir interessant, durch Oxidation von 141 das Pyridocumarin 147 darzustellen.

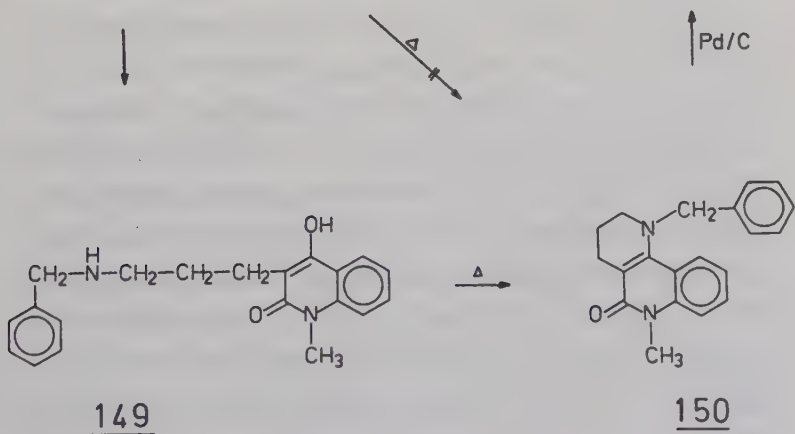
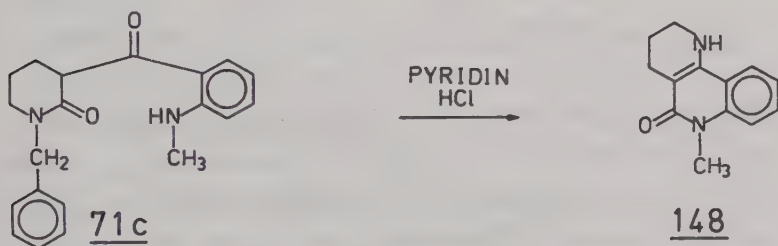
Nach 24-stündigem Erhitzen von 141 mit zwei Äquivalenten DDQ in absolutem Methanol wurde die Lösung mehrere Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei fielen farblose Kristalle aus, deren Molpeak im Massenspektrum bei $m/e=197$ die Aromatisierung zum Pyridin bestätigt.



Im IR-Spektrum steigt die Carbonylabsorption durch die Dehydrierung auf 1740 cm^{-1} an. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in CDCl_3) sind die Signale der CH_2 -Gruppen verschwunden, stattdessen sind neben den Signalen eines Multipletts bei 7.23-7.9 ppm für die vier aromatischen Protonen bei 8.5-8.76 (m, 2H) und 9.0-9.16 ppm (m, 1H) die Protonen des Pyridinringes zu erkennen.

14. Ringschluß von 1-Benzyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-piperidon-2

Bei tricyclischen Verbindungen vom Typ der Tetrahydro-pyrido-[2,3-b]chinolone wurden antidepressive Wirkungen gefunden [60]. Durch den Ringschluß von 71c wollte ich nun ein tricyclisches System darstellen, bei dem der Piperidinring in [3,2-c]-Stellung ankondensiert ist.



71c läßt sich, wie schon 71a, thermisch nicht cyclisieren. Der Ringschluß mit Pyridinhydrochlorid liefert unter Entbenzylierung Verbindung 148. Im IR-Spektrum sind die NH-Bande bei 3350 cm^{-1} und die Carbonylschwingung des 2-Chinolons bei 1620 cm^{-1} zu sehen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt mit einer chemischen Verschiebung von 161.35 ppm für das Carbonyl-C-Atom die Struktur 148. Im ^1H -NMR-Spektrum von 148 sind die CH_2 -Gruppen des Piperidinringes als Multipletts bei 1.6-2.07 ppm, 2.33-2.7 ppm und 2.97-3.47 ppm zu sehen. Die N-Methylgruppe ergibt ein Singulett bei 3.53 ppm; von den vier aromatischen Protonen erscheinen drei zusammen mit dem austauschbaren NH-Proton in einem Multiplett bei 6.8-7.57 ppm. Ein aromatisches Proton erscheint zu tieferem Feld verschoben bei 7.77-8.0 ppm. Das N-Benzyl-Derivat 150 läßt sich durch thermische Cyclisierung des 4-Hydroxy-2-chinolon-Derivats 149 darstellen, das analog zu 110 bei der alkalischen Hydrolyse von 71c entsteht. Im ^1H -NMR-Spektrum von 149 sind die CH_2 -Gruppen des durch Ringöffnung entstandenen N-Benzylpropylaminrestes bei 1.67-2.17 ppm (2H) und 2.5-3.03 ppm (4H) zu sehen. Die NCH_3 und die Benzyl- CH_2 -Gruppe ergeben je ein Singulett bei 3.67 (CH_3) und 3.8 ppm (CH_2). Bei 6.9 ppm sind die Signale zweier austauschbarer Protonen zu sehen (OH, NH). Eines der neun aromatischen Protonen erscheint nicht im gemeinsamen Multiplett bei 7.2-7.63 ppm, sondern wird durch ein tieffeldverschobenes Signal bei 8.07-8.33 ppm wiedergegeben; es dürfte sich dabei um das zum Chinolonringstickstoff periständige Proton handeln.

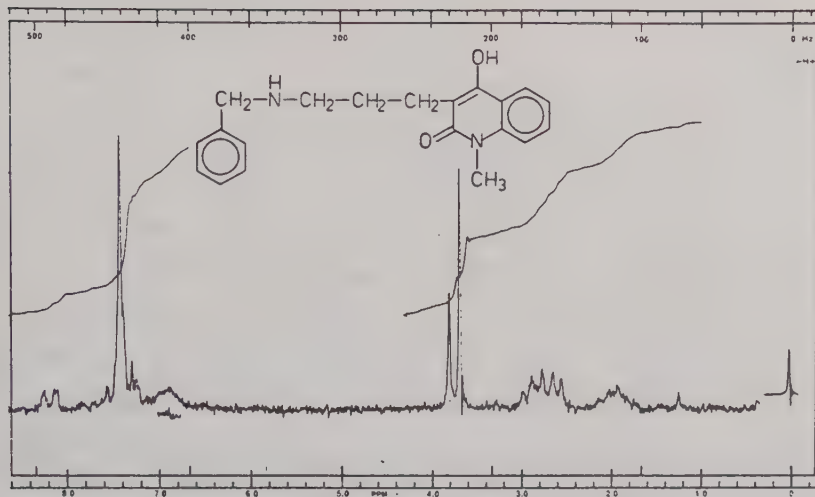


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum von **149** in CDCl_3 ,

Das ^1H -NMR-Spektrum von **150** zeigt deutliche Unterschiede zu **149**. Während bei **149** von den drei CH_2 -Gruppen zwei ein gemeinsames Multiplett ergeben, treten bei **150** durch den Ring-schluß alle drei Multipletts deutlich voneinander getrennt auf und liegen bei 1.6-2.1 ppm; 2.57-2.93 ppm (CH_2 -Gruppe neben der Doppelbindung) und 3.0-3.27 ppm (CH_2 neben N). Die beiden Singulets der NCH_3 - und der Benzyl- CH_2 -Gruppe sind jetzt etwas zu tieferem Feld verschoben und liegen bei 3.75 und 4.4 ppm. Acht aromatische Protonen ergeben ein Multiplett bei 7.06-7.75 ppm; das Signal des dem Chinolon-ringstickstoff benachbarten aromatischen Protons ist wieder etwas zu tieferem Feld verschoben und erscheint bei 7.82-8.0 ppm.

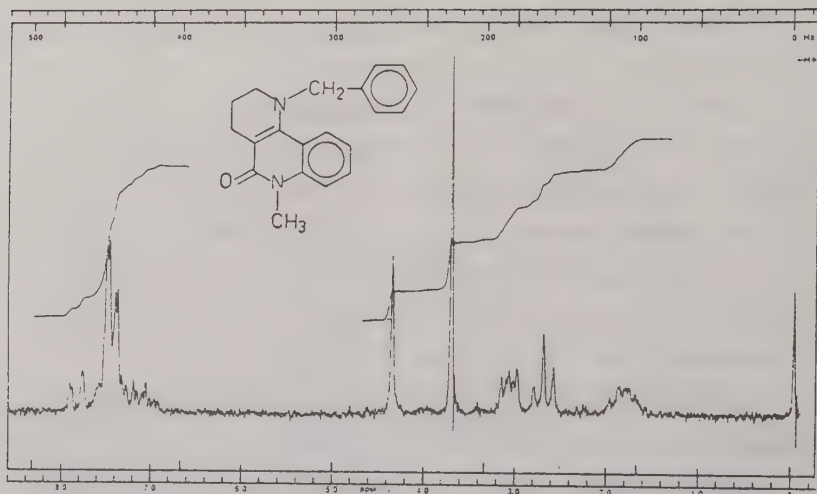


Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum von **15o** in CDCl_3 ,

15. Pharmakologische Prüfung

15.1 Ergebnisse

Die vorläufige pharmakologische Testung der Substanzen 33a, 34a, 34b, 36a, 71b und 92 ergab keine Beeinflussung der Barbituratnarkose (Dosis 100 mg/kg p.o.), im Falle von 34a und 34b eine geringe Hemmung der Spontanmotilität (durchschnittlicher Wirkungsquotient über 2h:o.7o). 34a wurde zusätzlich in Dosen von 100 und 300 mg/kg p.o. auf analgetische Wirkung im HOT-PLATE-Test überprüft. Es konnte keine Analgesie festgestellt werden.

Sämtliche Verbindungen, mit Ausnahme von Verbindung 36a, erwiesen sich als akut untoxisch (Beobachtungszeitraum: 14 Tage, Dosisbereich: 300 mg/kg KG p.o.). 66 wurde im in-vitro-Versuch auf tumorhemmende Wirkung am Walker-256-Carcinosarkom geprüft. In einer Dosis von 2 mg/ml wurde der Einbau ³H-markierten Thymidins um 81% gehemmt.

15.2 Versuchsbeschreibung zur Testung von Verbindung 66

In-vitro-Untersuchung von 66 auf Hemmung der DNA-Synthese an Walker-256-Carcinosarkomzellen

a) Isolierung der Asciteszellen

Die Punktion weiblicher SD-Ratten zur Gewinnung von Ascitesflüssigkeit erfolgte 3 Tage nach i.p.-Transplantation. Die Flüssigkeit wurde zur Abtrennung der Tumorzellen 15 min. bei

800 Upm und 4°C zentrifugiert, der Überstand verworfen. Der Zellkuchen wurde in Medium L 15 (Fa. Boehringer, Mannheim) resuspendiert und erneut wie vorher zentrifugiert, der Vorgang zweimal wiederholt. Zur Verteilung auf die Inkubationsansätze wurde mit Medium L 15 soweit verdünnt, daß die Zellsuspension ca. 1.5×10^6 Zellen/ml enthielt.

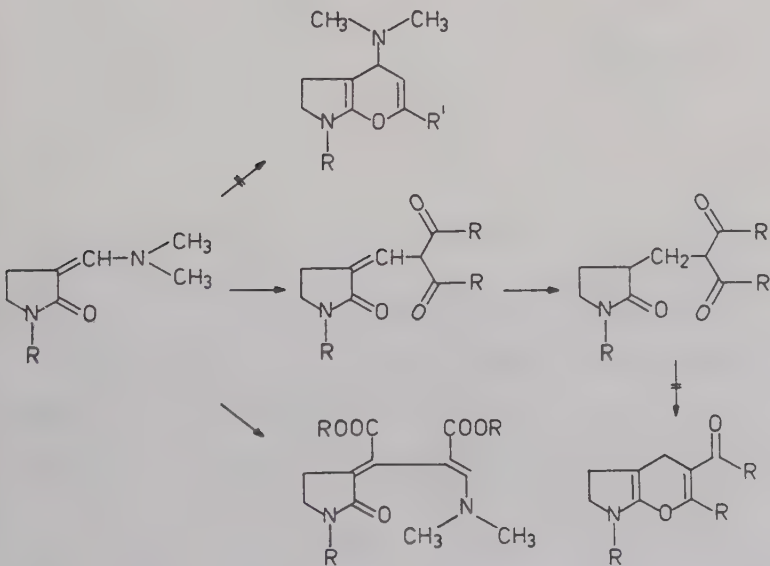
b) Inkubation mit radioaktivem Präkursor

Die Inkubation mit ^3H -Thymidin erfolgte in einem modifizierten Verfahren nach Weitzel et al. [61]. im Schüttelwasserbad bei 37°C. Ein Inkubationsansatz enthielt: 1 ml Zellsuspension mit ca. 1.5 Mio. Zellen, 0.5 ml Hemmstofflösung, 0.1 ml (1 uC) ^3H -Thymidin. Die Kontrollansätze enthielten 0.5 ml Medium L 15 anstelle von Inhibitor. Die Zellsuspension wurde 2 Stunden mit dem Hemmstoff bzw. Medium vorinkubiert. Anschließend erfolgte die einstündige Inkubation mit dem Präkursor. Der Einbau von ^3H -Thymidin wurde sodann durch Abkühlen im Eisbad bei 0°C gestoppt. Lyse der Zellen und Fällung der säureunlöslichen Fraktion erfolgte durch Zugabe von 1 ml kalter 1N HClO_4 . Nach mindestens 1h im Eisbad wurden die Niederschläge, die den eingebauten Präkursor enthielten, über Glasfaserfilter ($\varnothing$ 25 mm) abgesaugt, zweimal mit eiskalter 1N HClO_4 und einmal mit Ethanol gewaschen. Die Filter mit dem Niederschlag wurden in Polyethylenfläschchen gebracht und die Radioaktivitäten im Toluol-Szintillator gemessen (Meßgerät: Tri-Carb Packard, Modell 3003; Szintillator: PPO 5.0/POPOP 0.1 ad 1l dest. Toluol). Zur Auswertung wurde die prozentuale Einbauhemmung errechnet, indem der Inkubationsansatz mit Inhibitor und der Kontrollansatz verglichen wurden.

16. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die 3-Acylierung von Fünf-, Sechs- und Siebenringlactamen und die Cyclisierung solcher Acyl-Derivate zu tricyclischen Verbindungen berichtet.

1. Aus Aminalester und Pyrrolidinonen gewonnene Dimethylaminomethylenverbindungen reagieren mit CH-aciden Substanzen, z.B. Barbitursäuren, zu Methylen-pyrrolidinonen. Die durch Hydrierung gebildeten Dihydro-Derivate ließen sich nicht zum Pyran ringschließen.

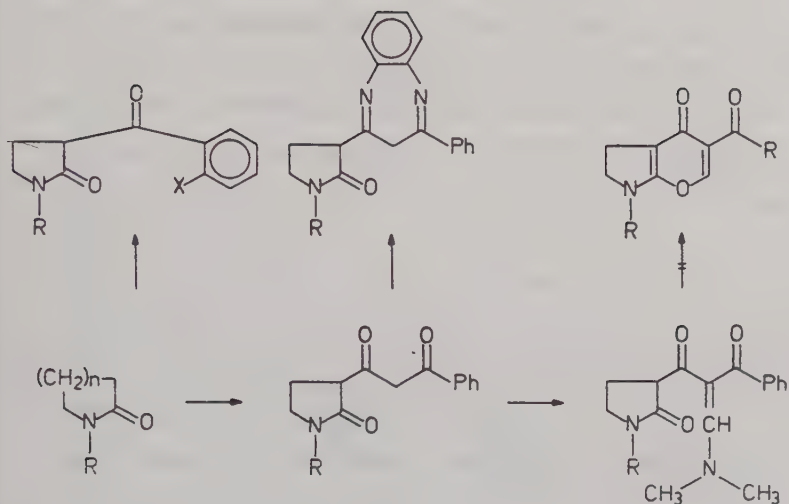


Versuche, ein Pyran-Derivat durch Cycloaddition eines Dimethylaminomethylenpyrrolidinons mit Enolethern, Enaminen oder Maleinsäureanhydrid zu erhalten, waren erfolglos; lediglich mit Acetylendicarbonsäuredimethylester gelang eine 2+2-Cycloaddition unter Bildung eines Dimethylaminomethylen-butandisäuredimethylesters.

2. Pyrrolidinone ließen sich zwar mit Phosgen zu α -Chloro- β -chlorocarbonylenaminen umsetzen, diese reagierten jedoch - im Gegensatz zu der aus Methyloxindol und Phosgen dargestellten analogen Verbindung - nicht mit den Anionen CH-acider Verbindungen.



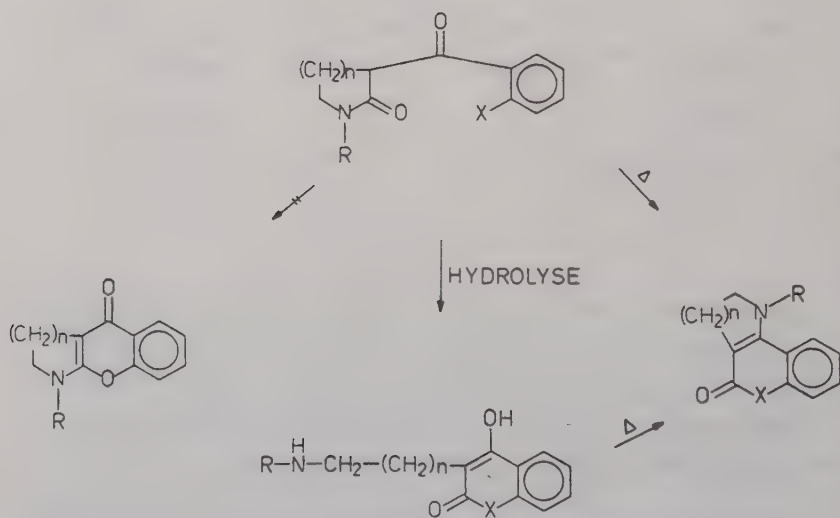
3. Fünf-, Sechs- und Siebenringlactame ließen sich mit Salicylsäure-, Thiosalicylsäure- und N-Methylantranilsäureester zu 3-Acylactamen kondensieren. Die aus Benzoylessigester und Phenylpyrrolidinon erhaltene 3-Benzoylacetylverbindung reagiert mit o-Phenylendiamin zum 1,5-Benzodiazepin. Mit Formamidacetal erhielt ich das Dimethylaminomethylen-Derivat, das sich jedoch nicht zum Pyrrolopyron ringschließen ließ.



Δ^4 -Pyrrolone ließen sich nach Vilsmeier formylieren oder mit Formamidacetal zur Dimethylaminomethylenverbindung umsetzen, für Esterkondensationen eigneten sie sich nicht.

4. Die 3-Acyl-Fünf- und Sechsringlactame lassen sich thermisch oder mit Pyridinhydrochlorid cyclisieren. Bemerkenswert ist, daß im Gegensatz zu entsprechend substituierten 3-Acylsuccinimiden und 3-Acyloxindolen, nicht die linear verknüpften tricyclichen Chromone, Thiochromone oder 4-Chinolone, sondern die

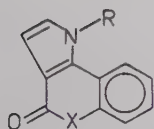
isomeren angular annelierten tricyclischen Cumarino- und Thiocumarinopyrrole sowie die Pyrrolo-2-chinolone gebildet wurden. Mit Perchlorsäure oder Tetraphosphordecasulfid liessen sich in einigen Fällen Salze bzw. Thiocarbonylverbindungen darstellen. Die 2,3-Dihydro-cumarino-pyrrole, -thiocumarino-pyrrole und die 3,4-Dihydro-pyrrolo-2-chinolone wurden zu den entsprechenden Pyrrol-Derivaten dehydriert.



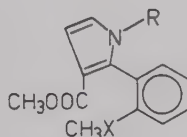
N-Benzyl- und N-Methylsubstituierte 3-Acyl-Fünf- und Sechsringlactame wurden beim Ringschluß mit Pyridinhydrochlorid entalkyliert. Das N-unsubstituierte Piperidinocumarin konnte zum Pyridinocumarin dehydriert werden. Eine Alkylierung der N-unsubstituierten Verbindungen gelang in guten Ausbeuten mit Kaliumhydroxid/Dimethylsulfoxyd/Alkylhalogenid.

Als Zwischenprodukte beim Ringschluß treten - chromatographisch nachweisbar - 3-Aminoethyl- bzw. 3-Aminopropyl-4-hydroxycumarine, -thiocumarine und 2-chinolone auf, die auch durch Hydrolyse darstellbar waren und sich als Basen oder Salze isolieren ließen. Die Hydrochloride der Aminoethyl- bzw. Aminopropylhydroxycumarine konnten thermisch quantitativ zu den Tricyclen umgesetzt werden.

Die vorgeschlagenen Pyrrolo-cumarine und -thiocumarinformeln ließen sich durch die Ringöffnung mit Alkali und Überführen der so gebildeten Pyrrolcarbonsäuren in entsprechende Ester bzw. Ether bestätigen und mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, bei einem Pyrrolocumarin durch Röntgenstrukturanalyse beweisen.



1. ALK. HYDROLYSE
2. METHYLIERUNG



P R A K T I S C H E R . T E I L

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
Allgemeine Angaben	133
Allgemeine Arbeitsvorschriften	134
1-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-pyrrolidinon-2 <u>9</u>	136
1-Phenyl-3-formyl-pyrrolidinon-2 <u>10</u>	136
1-Phenyl-3-(1,2-diphenyl-3.5-dioxo-pyrazidinyl-methylen)-pyrrolidinon-2 <u>12</u>	137
1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidinon-2 <u>14</u>	138
1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methyl)-pyrrolidinon-2 <u>15</u>	139
2-Dimethylaminomethylen-3-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-ylidin)-butandisäuredimethylester <u>17</u>	139
1-Phenyl-pyrrolidinon-(2)-3-carbonsäure <u>21</u>	140
1-Phenyl-3-benzoyl-pyrrolidinon-2 <u>33a</u>	141
1-Phenyl-3-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>33b</u>	141
1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34a</u>	142
1-Phenyl-3-(2-hydroxy-5-chlor-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34b</u>	143
1-Phenyl-3-(2-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34c</u>	143
1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34d</u>	143
1-Methyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34e</u>	143

	Seite
1-Methyl-3-(2-hydroxy-5-chlor-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34f</u>	144
1-Methyl-3-(2-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34g</u>	144
1-Benzyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>34h</u>	144
1-Phenyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>36a</u>	145
1-Methyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>36b</u>	145
1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>37</u>	146
Dianthranilid <u>4o</u>	147
1-Phenyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>41a</u>	148
1-Methyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>41b</u>	148
1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>41c</u>	149
1-Phenyl-3-(2-acetylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 <u>41d</u>	150
3-(1-Phenyl-2-oxo-pyrrolidinoyl)-piperidin-2-on <u>43</u>	151
1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2 <u>45b</u>	151
1-Phenyl-3-(2-dimethylaminomethylen-3-phenylpropan-1,3-dion-yl)-pyrrolidinon-2 <u>5o</u>	152
2-Phenyl-4-(1-phenyl-2-oxo-pyrrolidinyl)-3-1,5-benzodiazepin <u>53</u>	153

	Seite
1,4-Diphenyl-5-bis(methylthio)-methylen- Δ^3 -pyrrolin-2-on <u>62</u>	154
1,4-Diphenyl-5-dimethylaminomethylen- Δ^3 -pyrrolon-(2)-3-carbaldehyd <u>63</u>	155
1,2-Dimethyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-methylcarboxamid <u>66</u>	156
1,2-Dimethyl-4-dimethylaminomethylen- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-carbonsäureethylester <u>67</u>	156
1,2-Dimethyl-4-formyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-carbonsäureethylester <u>68</u>	157
1-Methyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-piperidon-2 <u>71a</u>	158
1-Benzyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-piperidon-2 <u>71b</u>	159
1-Benzyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-piperidon-2 <u>71c</u>	159
1-Benzyl-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-piperidon-2 <u>71d</u>	160
1-Benzyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-caprolactam <u>73</u>	161
1-Benzyl-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-caprolactam <u>74</u>	161
1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-aminophenyl-butan-1-on <u>76</u>	162
1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)- Δ^2 -pyrrolin <u>80</u>	163
3-(Hydroxymethyl-phenyl)-1-phenyl-pyrrolidinon-2 <u>81</u>	164
3-[(2-Hydroxyphenyl)-hydroxymethyl]-1-phenyl-pyrrolidinon-2 <u>82</u>	165
3-[(2-Methylaminophenyl)-hydroxymethyl]-1-phenyl-pyrrolidinon-2 <u>83</u>	166

	Seite
1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzyliden)-pyrroli- dinon-2 <u>84</u>	166
3-(2-Phenylaminoethyl)-4-hydroxycumarin-hydro- chlorid <u>91</u> -HCl	167
2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>92</u>	168
2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-thion <u>95</u>	168
Umsetzung von 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano- [4,3-b]-pyrrol-4-on mit Perchlorsäure <u>96c</u>	169
1-Phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>98</u>	170
2,3,3a,9b-Tetrahydro-1-phenyl-benzopyrano- [4,3-b]-pyrrol-4-on <u>99</u>	170
N-Phenyl-2-(2-hydroxyphenyl)-pyrrol-3-carbon- säure <u>100</u>	171
N-Phenyl-2-(methoxyphenyl)-pyrrol-3-carbon- säuremethylester <u>101</u>	172
2,3-Dihydro-1-phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>103</u>	173
1-Phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>105</u>	173
N-Phenyl-2-(mercaptophenyl)-pyrrol-3-carbon- säure <u>106</u>	174
N-Phenyl-3-(2-methylmercaptophenyl)-pyrrol- 3-carbonsäuremethylester <u>107</u>	174

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-thion <u>108</u>	175
1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylaminoethyl)-chinolin-2-on <u>110</u>	176
1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylaminoethyl)-chinolin-2-on-hydrochlorid <u>110-HCl</u>	176
1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on <u>112</u>	177
2-(2-Hydroxybenzoyl)-4-methylamino-butan-säure <u>116</u>	178
4-Methoxy-1-methyl-3-(2-phenyl-2-methylaminoethyl)-chinolin-2-on <u>118</u>	178
4-Acetoxy-1-methyl-3-(2-phenyl-2-acetyl-aminoethyl)-chinolin-2-on <u>119</u>	179
1,2-Dihydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2c]-chinolin-2-on <u>120</u>	180
1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-thion <u>121</u>	181
Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on mit Perchlorsäure <u>122</u>	181
2,3-Dihydro-1-phenyl-8-chlor-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>123</u>	182
1,2-Dihydro-1-phenyl-7-hydroxy-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>124</u>	183
2,3-Dihydro-1-(3,4-dichlorphenyl)-benzo-pyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>125</u>	183

	Seite
2,3-Dihydro-1-methyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>126</u>	184
2,3-Dihydro-1-methyl-8-chlor-benzopyrano- [4,3-b]-pyrrol-4-on <u>127</u>	185
2,3-Dihydro-1-benzyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>128</u>	186
2,3-Dihydro-1-methyl-benzothiopyrano- [4,3-b]-pyrrol-4-on <u>129</u>	186
1,2,3,4-Tetrahydro-1,5-dimethyl-pyrrolo- [3,2-c]-chinolin-2-on <u>130</u>	187
1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-(3,4-dichlor- phenyl)-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on <u>131</u>	188
1-Methyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>132</u>	189
1-Methyl-8-chlor-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>133</u>	189
1-Benzyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>134</u>	190
2,3-Dihydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on <u>135</u>	191
1,2-Dihydro-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol- 4-on <u>136</u>	191
1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-pyrrolo-[3,2-c]- chinolin-2-on <u>137</u>	192
2,3-Dihydro-1-acetyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>138</u>	193
2,3-Dihydro-1-benzoyl-benzopyrano-[4,3-b]- pyrrol-4-on <u>139</u>	193

	Seite
1,2,3,4-Tetrahydro-benzopyrano-[4,3-b]- pyridin-5-on <u>141</u>	194
3-(3-Benzylaminopropyl)-4-hydroxycumarin- hydrochlorid <u>145</u>	195
Benzopyrano-[4,3-b]-pyridin-5-on <u>147</u>	195
3,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-pyrido-[3,2-c]- chinolin-2-on <u>148</u>	196
1-Methyl-4-hydroxy-3-(3-benzylaminopropyl)- chinolin-2-on <u>149</u>	197
3,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-6-benzyl-pyrido- [3,2-c]-chinolin-2-on <u>150</u>	197

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Opfer-Schaum-Gerät, nicht korrigiert in °C.

¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 (Hersteller (Varian), Tetramethylsilan als innerer Standard, δ -Skala, ppm-Werte.

¹³C-NMR-Spektren: Alle Spektren wurden bei 20.15 MHz aufgenommen; Tetramethylsilan als innerer Standard. Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. ¹³C-Kernresonanzspektrometer: WP 80 (Hersteller Bruker).

Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian)

UV-Spektren: UV-Spektrophotometer Modell 25 (Hersteller Beckman), 1 cm Quarzküvetten, methanolische Lösung.

IR-Spektren: IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Hersteller Beckman). Soweit nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren mit KBr-Presslingen aufgenommen.

CHN-Analysen: CHN-Analyser Modell 185 (Hersteller Hewlett-Packard); CHN-Rapid (Hersteller Heraeus). Ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach ausgeführt.

Ausbeuten: Angaben über Ausbeuten beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf einmal umkristalisierte und getrocknete Substanzen.

1. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Acylpyrrolidinonen

0.01 mol des Pyrrolidinon-Derivats wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffbegasung zu einer Suspension der angegebenen Menge Natriumhydrid in 100 ml abs. Xylol bzw.

Dioxan gegeben. Nach Zugabe von 1 Tropfen Alkohol (dem Ester-Alkohol entsprechend) wurde 10 min rückfließend erhitzt. Anschließend wurde 0.01 mol des Esters zugetropft. Nach 8 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde überschüssiges Natriumhydrid mit abs. Methanol zerstört, das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid suspendiert und unter Kühlung und Rühren mit eisgekühlter 3N H_2SO_4 versetzt. Die Methylenchloridphase wurde nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. einrotiert. Der so erhaltene Rückstand wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

2. Allgemeine Vorschrift zur thermischen Cyclisierung von 3-Acylpyrrolidinonen

0.01 mol 3-Acylpyrrolidinon wurde in einem stickstoffbegasten offenen 50 ml Kolben erst geschmolzen und dann mit der Bunsenbrennerflamme vorsichtig bis zur Beendigung der Gasblasenentwicklung erhitzt (5-15 min). Die Schmelze wurde anschließend kugelrohrdestilliert.

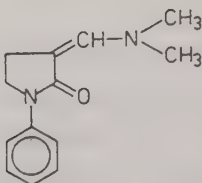
3. Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung von 3-Acylpyrrolidinonen mit Pyridinhydrochlorid

0.01 mol 3-Acylpyrrolidinon wurde mit 0.1 mol Pyridinhydrochlorid in einem stickstoffbegasten 50 ml Kolben gemischt. Der offene Kolben wurde mit der Bunsenbrennerflamme vorsichtig erhitzt, bis die Gasblasenentwicklung in der Schmelze aufhört. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, neutralisiert und der ausgefallene Niederschlag nach mehrmaligem Waschen mit Wasser sofort aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

4. Allgemeine Vorschrift zur Dehydrierung mit DDQ

0.01 mol der zu dehydrierenden Verbindung wurden zusammen mit 2.27 g 0.01 mol DDQ in 50 ml Methanol unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend erhitzt, 24 h stehen gelassen und der ausgefallene Niederschlag aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

1-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-pyrrolidinon-2 9



4.83 g (0.03 mol) 6a wurden mit 10.44 g (0.06 mol) Aminalester 8 3 h auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde wenig kaltes Aceton zugegeben. Weiße Kristalle (Aceton), Schmp. 180°, Ausb. 4.5 g (70%).

$C_{13}H_{16}N_2O$

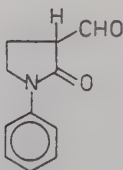
Ber. C 72.19 H 7.46 N 12.95 Mol.-Masse 216.3

Gef. C 72.18 H 7.40 N 12.64 Mol.-Masse 216 (ms)

IR: 1680, 1620

UV: $\lambda = 325$ ($\log \epsilon = 3.91$).

1-Phenyl-3-formyl-pyrrolidinon-2 10



0.01 mol 9 wurden unter Erwärmen in 25 ml 3N H_2SO_4 gelöst. Der sich nach einigen min abscheidende ölige, gelbe Niederschlag wird aus Xylol umkristallisiert. Weiße Kristalle,

Schmp. 158° (Xylol) Ausb. 1.19 g (63%).

$C_{11}H_{11}NO_2$

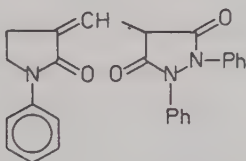
Ber. C 69.82 H 5.85 N 7.40 Mol.-Masse 189.2

Gef. C 70.01 H 5.80 N 7.39 Mol.-Masse 189 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.45-3.08 (m, 2H), 3.67-4.03 (m, 2H), 4.86 (m, 1H),

7.13-7.76 (m, 5H).

1-Phenyl-3-(1,2-diphenyl-3,5-dioxo-pyrazidinyl-methylen)-
pyrrolidinon-2 **12**



1.08 g (0.005 mol) **9** wurden mit 1.76 g (0.005 mol) **11** und 0.005 mol Kaliummetholat in 30 ml abs. Pyridin 18 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 100 ml abs. Ether dazu, saugt das ausgefallene Salz ab und hydrolysiert es unter Kühlung in 50 proz. H_2SO_4 . Der Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 240° (Eisessig) Ausb. 1.8 g (43%).

$C_{26}H_{21}N_3O_3$

Ber. C 73.74 H 5.00 N 9.92 Mol.-Masse 423.5

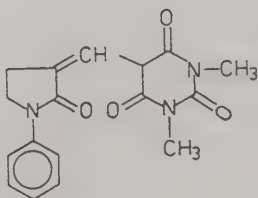
Gef. C 73.81 H 4.87 N 9.95 Mol.-Masse 423 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.87-3.2 (m, 2H), 3.83-4.1 (m, 2H), 6.87 (1H, olef.),
7.06-7.6 (m, 15H arom.)

IR: 1670, 1640, 1620

UV: $\lambda = 258, 350$ (log $\epsilon = 4.28, 4.38$).

1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methylen)-
pyrrolidinon-2 14



1.08 g (0.005 mol) 9 wurden mit 0.78 g (0.005 mol) N,N-Di-
methylbarbitursäure und 0.005 mol Kaliummetholat umgesetzt
(siehe Darstellung von 12). Gelbe Kristalle (Eisessig),
Schmp. 105°, Ausb. 0.7 g (43%).

C₁₇H₁₇N₃O₄

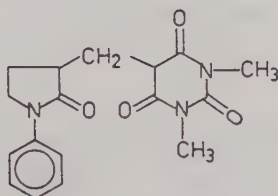
Ber. C 62.38 H 5.23 N 12.84 Mol.-Masse 327.3

Gef. C 62.29 H 5.23 N 12.75 Mol.-Masse 327 (ms)

IR: 1710, 1680, 1640

UV: $\lambda = 226, 330$ (log $\epsilon = 3.98, 4.52$).

1-Phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methyl)-pyrrolidinon-2 15



1.63 g (0.005 mol) 14 wurden in 50 ml Eisessig gelöst und 0.17 g (Pd/Kohle 10%) zugegeben. Es wurde unter Schütteln und Erwärmen (40°) bis zur Entfärbung der Lösung hydriert (ca. 30 h). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgezogen und aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 164°, Ausb. 0.87 g (53%).

C₁₇H₁₉N₃O₄

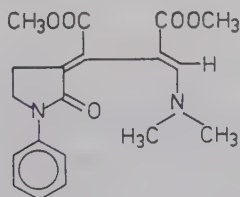
Ber. C 62.00 H 5.81 N 12.76 Mol.-Masse 329.6

Gef. C 62.02 H 5.75 N 12.67 Mol.-Masse 329 (ms)

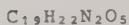
NMR(CDCl₃): 1.67-3.2 (m, breit, 2H), 3.33-3.36 (s, je 3H), 3.63-4.06 (m, 3H), 7.16-7.7 (m, 5H).

IR: 1705, 1675.

2-Dimethylaminomethylen-3-(2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-ylidin)-butendisäuredimethylester 17



2.16 g (0.01 mol) 9 wurden im Überschuß von Acetylendicarbon-
säuredimethylester 15 min lang ohne Lösungsmittel auf 90° er-
hitzt. Beim Abkühlen fielen gelbe Kristalle aus. Schmp. 184°
(Ethanol) Ausb. 2.15 g (60%).

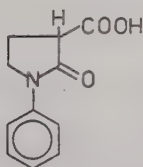


Ber. C 63.68 H 6.19 N 7.82 Mol.-Masse 358.4

Gef. C 63.62 H 6.19 N 7.51 Mol.-Masse 358 (ms)

UV: $\lambda = 230, 284, 350$ ($\log \epsilon = 4.13, 4.41, 3.95$).

1-Phenyl-pyrrolidinon-(2)-3-carbonsäure 21



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon werden in abs. Toluol
gelöst und zusammen mit 1.16 g Tetramethylharnstoff in 50 ml
Phosgenlösung in Toluol (20%) eingetropft. Unter Feuchtig-
keitsausschluß (CaCl₂-Rohr) und N₂-Begasung wird 10 h lang
bei 60° gerührt. Die gelbbraune Lösung wird vom zähviskosen
Rückstand abdekantiert, am Rotavapor bis zur Trockne abge-
zogen, mit Wasser hydrolysiert und der Niederschlag aus Ace-
ton umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 139°, Ausb.
1.85 g (30%).

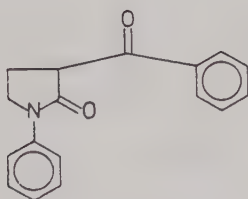


Ber. C 64.39 H 5.36 N 6.83 Mol.-Masse 205.2

Gef. C 64.39 H 5.38 N 6.82 Mol.-Masse 205 (ms)

UV: $\lambda = 243$ ($\log \epsilon = 4.06$).

1-Phenyl-3-benzoyl-pyrrolidinon-2 33a



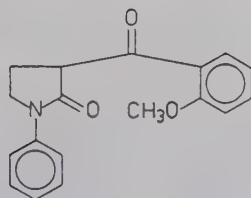
8.05 g (0.05 mol) Phenylpyrrolidinon wurden mit 6.8 g Benzoesäuremethylester (0.05 mol) und 1.2 g NaH in 150 ml abs. Benzol umgesetzt. Reaktionszeit 4h (allgemeine Arbeitsvorschrift 1), weiße Kristalle (Ethanol) Schmp. 108°, Ausb. 8.5 g (64%).

$C_{17}H_{15}NO_2$

Ber. C 76.96 H 5.70 N 5.28 Mol.-Masse 265.3

Gef. C 76.72 H 5.63 N 5.28 Mol.-Masse 265 (ms)

1-Phenyl-3-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 33b



8.05 g (0.05 mol) Phenylpyrrolidinon wurden mit 8.03 g o-Methoxybenzoesäuremethylester (0.05 mol) und 1.2 g NaH in 150 ml abs. Toluol nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionszeit 8 h., weiße Kristalle (Aceton) Schmp. 67°, Ausb. 7.8 g (53%).

$C_{18}H_{17}NO_3$

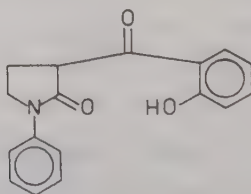
Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74 Mol.-Masse 295.3

Gef. C 73.12 H 5.83 N 4.75 Mol.-Masse 295 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.4-2.87 (m, 2H), 3.76-4.17 (m, 2H), 3.93 (s, CH₃), 4.66-4.97 (q, 1H), 6.83-7.8 (m, 9H).

IR: 1670

1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidinon-2 34a



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon werden mit 4.56 g (0.03 mol) Salicylsäuremethylester und 2 g NaH in 300 ml abs. Dioxan nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionszeit 24 h., weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 108°, Ausb. 3.2 g (38%).

$C_{17}H_{15}NO_3$

Ber. C 72.58 H 5.38 N 4.98 Mol.-Masse 281.3

Gef. C 72.54 H 5.28 N 4.79 Mol.-Masse 281 (ms)

IR: 1680, 1630, 1610

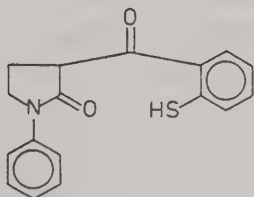
Tabelle 1: Durch Esterkondensation mit Salicylsäureestern dargestellte 3-Acetylpyrrolidinone 34b-34e
(Darstellung nach Verfahren 1, analog 34a)

Produkt	Ausgangs- produkte	Ausb. g (% d. Th.)	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Schmp. °C (aus)	Ber. Gef. C H N Cl	IR (KBr) CO (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , (ppm)
1-Phenyl-3-(2-hydroxy- -5-chlor-benzoyl)- pyrrolidinon-2 <u>34b</u>	<u>6a, 32d</u>	4.7 (50)	C ₁₇ H ₁₄ NO ₃ Cl 315.8 (315, 317)	143 (Isopr.) weiße Kristalle	64.67 4.47 4.44 11.23 64.73 4.53 4.59 11.06	1690 1650	2.17-3.03 (m, 2H), 3.83-4.23 (m, 2H), 4.47-4.77 (q, 1H), 6.83-7.77 (m, 7H arom.), 8.08 (d, J= 3Hz, 1H arom.), 12.2 (s, 1H, H/D- Tausch).
1-Phenyl-3-(2-hydroxy- -4-methoxy-benzoyl)-py- rrolidinon-2 <u>34c</u>	<u>6a, 32e</u>	3.7 (40)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ (311.3) (311)	132 (MeOH) weiße Kristalle	69.44 5.50 4.49 69.25 5.37 4.59	1690 1630	2.2-3.0 (m, 2H) 3.8-4.2 (m, 2H), 3.8 (s, OCH ₃), 4.4-4.7 (q, 1H), 6.4- 6.7 (m, 2H arom.), 7.1-7.8 (m, 5H arom.), 7.8-8.16 (d, J=12Hz, 1H arom.), 12.86 (s, 1H, H/D-Tausch)
1-(3, 4-Dichlorphenyl) -3-(2-hydroxy-benzoyl)- pyrrolidinon-2 <u>34d</u>	<u>6d, 32c</u>	4.1 (39)	C ₁₇ H ₁₁ NO ₃ Cl ₂ 350.2 (350, 352)	113 (Isopr.) weiße Kristalle	58.31 3.74 3.99 20.24 58.29 3.78 4.10 20.19	1700 1640	2.2-3.0 (m, 2H), 3.8- 4.2 (m, 2H), 4.53-4.9 (q, 1H), 6.8-7.2 (m, 2H arom.), 7.23-7.73 (m, 3H arom.), 7.76-8.13 (m, 2H arom.), 12.2 (s, 1H, H/D-Tausch).
1-Methyl-3-(2-hydroxy -benzoyl)-pyrrolidi- non-2 <u>34e</u>	<u>6b, 32c</u>	2.8 (42)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ 219.2 (219)	84 (Isopr.) weiße Kristalle	65.74 5.97 6.38 65.89 5.99 6.18	1665 1640	2.0-2.8 (m, 2H), 2.9 (s, NCH ₃), 3.2-3.8 (m, 2H), 4.3-4.6 (q, 1H) 6.76-7.1 (m, 2H arom.) 7.3-7.63 (m, 1H arom.) 7.86-8.13 (m, 1H arom.) 12.33 (s, 1H, H/D- Tausch)

Tabelle 2: Durch Esterkondensation mit Salicylsäureestern dargestellte 3-Acylpyrrolidione 34f-34h
(Darstellung nach Verfahren 1, analog 34a)

Produkt	Ausgangs- produkte	Ausb. g (% d. Th.)	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Schmp. °C (aus)	Ber. Gef. C H N Cl	IR (KBr) CO (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃) (ppm)
1-Methyl-3-(2-hydroxy- -5-chlor-benzoyl)- pyrrolidinon-2 <u>34f</u>	<u>6b</u> , <u>32d</u>	3.2 (42)	C ₉ H ₉ NO ₃ Cl 253.7 (253, 255)	121 (MeOH) weiße Kristalle	56.82 4.77 5.55 13.97 56.88 4.84 5.36 14.05	1680 1640	2.0-2.8 (m, 2H), 2.88 (s, NCH ₃) 3.2- 3.8 (m, 2H) 4.3-4.7 (q, 1H) 6.98 (d, J= 12Hz, 1H arom.), 7.36 -7.6 (dd, J=12Hz, 3Hz, 1H arom.) 8.06 (d, J=3Hz, 1H arom.) 12.1 (s, 1H, H/D- Tausch)
1-Methyl-3-(2-hydroxy- -4-methoxy-benzoyl)- pyrrolidinon-2 <u>34g</u>	<u>6b</u> , <u>32e</u>	2.8 (38)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ 249.3 (249)	75 (Liqrohn) weiße Kristalle	62.64 6.07 5.62 62.63 5.71 5.66	1680 1640	2.0-2.8 (m, 2H), 2.9 (s, NCH ₃) 3.2-3.8 (m, 2H) 3.9 (s, OCH ₃) 4.3- 4.63 (q, 1H) 6.5-6.83 (m, 2H arom.) 8.1 (d, J=12Hz, 1H arom.) 12.6 (s, 1H, H/D-Tausch)
1-Benzyl-3-(2-hydroxy- -benzoyl)-pyrrolidinon- 2 <u>34h</u>	<u>6c</u> , <u>32c</u>	3.5 (40)	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ 295.3 (295)	91 (Isopr.) weiße Kristalle	73.20 5.80 4.74 73.16 5.79 4.70	1680 1640	2.0-2.8 (m, 2H), 3.2- 3.8 (m, 2H), 4.5 (s, 2H) 4.5-4.8 (q, 1H), 6.83 -7.7 (m, 8H arom.) 7.93 -8.17 (m, 1H arom.) 12.37 (s, 1H, H/D- Tausch).

1-Phenyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 36a



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon wurden mit 5.04 g (0.03 mol) Thiosalicylsäuremethylester und 2g NaH in 300 ml abs. Dioxan nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionsdauer 24h, weiße Kristalle (Xylol) Schmp. 131°, Ausb. 4.0 g (45%)

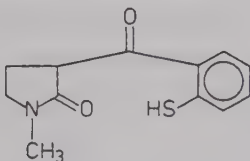
$C_{17}H_{15}NO_2S$

Ber. C 68.67 H 5.08 N 4.71 S 10.78 Mol.-Masse 297.4

Gef. C 68.75 H 5.10 N 4.62 S 10.66 Mol.-Masse 297 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.13-3.06 (m, 2H), 3.67-4.30 (m, 2H), 4.33 (s, 1H, H/D-Tausch), 4.5-4.83 (q, 1H), 6.97-7.77 (m, 8H arom.), 8.13-8.43 (m, 1H arom.)

1-Methyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 36b



1.98 g (0.02 mol) Methylpyrrolidinon und 3.36 (0.02 mol) Thio-salicylsäuremethylester wurden mit 1.5 g NaH in 150 ml abs. Dioxan 8 h rückfließend erhitzt (Verfahren 1), weiße Kristalle (Methanol) Schmp. 108°, Ausb. 2.3 g (48%).

$C_{12}H_{13}NO_2S$

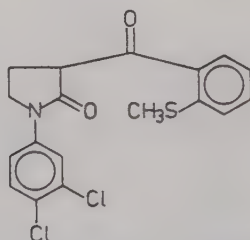
Ber. C 61.25 H 5.57 N 5.95 S 13.62 Mol.-Masse 235.3

Gef. C 61.18 H 5.66 N 5.80 S 13.48 Mol.-Masse 235 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.1-2.8 (m, 2H), 2.9 (s, NCH₃), 3.2-3.9 (m, 2H), 4.26 (s, 1H, H/D-Tausch), 4.33-4.6 (q, 1H), 7.17-7.4 (m, 3H arom.), 8.1-8.37 (m, 1H arom.).

IR: 2540 (SH), 1680, 1650

1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-pyrrolidinon-2 37



4.6 g (0.02 mol) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-pyrrolidinon-2 wurden mit 3.36 g Thiosalicylsäuremethylester und 1.5 g NaH in 200 ml abs. Xylol nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionsdauer 12h, weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 124°, Ausb. 2.36 g (31%).

$C_{18}H_{15}NO_2SCl_2$

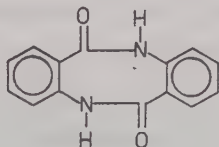
Ber. C 56.85 H 3.97 N 3.68 S 8.43 Cl 18.64 Mol.-Masse 380.3

Gef. C 56.72 H 3.99 N 3.75 S 8.33 Cl 18.63 Mol.-Masse
380/382 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.2-3.0 (m, 2H), 2.48 (s, SCH₃), 3.8-4.23 (m, 2H),
4.53-4.86 (q, 1H), 7.26-7.66 (m, 5H arom.), 7.83 (s, 1H arom.),
8.06-8.33 (m, 1H arom.).

IR: 1690, 1655.

Dianthranilid 4o



Entstand bei der Kondensation von 4.83 g (0.03 mol) Phenyl-
pyrrolidinon mit 4.41 g (0.03 mol) Anthranilsäuremethylester
und 0.75 g NaH in 100 ml absolutem Xylol nach Verfahren 1.
Reaktionszeit 8 h, weiße Nadeln (Ethanol) Schmp. 340°, Ausb.
2.0 g (28%).

C₁₄H₁₀N₂O₂

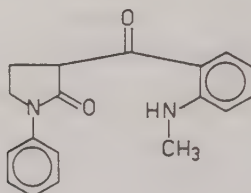
Ber. C 70.58 H 4.23 N 11.75 Mol.-Masse 238.2

Gef. C 70.32 H 4.25 N 11.60 Mol.-Masse 238 (ms)

NMR(CDCl₃): 7.0-7.6 (m, 8H arom.), 10.4 (s, 2H, H/D-Tausch).

IR: 1650.

1-Phenyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 41a



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon und 4.95 g N-Methylanthrani-
 lsäuremethylester wurden mit 0.75 g NaH in 100 ml abs. Tetra-
 hydrofuran 8h rückfließend erhitzt (Verfahren 1). Gelbe Kri-
 stalle (Methanol) Schmp. 148°, Ausb. 3.7 g (42%).

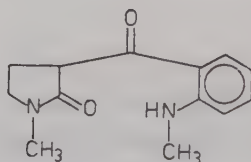
$C_{18}H_{18}N_2O_2$

Ber. C 73.44 H 6.16 N 9.51 Mol.-Masse 294.4

Gef. C 73.75 H 6.22 N 9.58 Mol.-Masse 294 (ms)

UV: $\lambda = 236, 390$ ($\log \epsilon = 4.45, 3.86$).

1-Methyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 41b



3.0 g (0.03 mol) N-Methylpyrrolidinon wurden mit 4.95 g (0.03
 mol) N-Methylanthrani lsäuremethylester und 0.75 g NaH in 100 ml
 abs. Tetrahydrofuran 8h rückfließend erhitzt (Vorschrift 1).
 Gelbe Kristalle (Ligroin) Schmp. 112°, Ausb. 3.2 g (46%)

$C_{13}H_{16}N_2O_2$

Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Mol.-Masse 232.3

Gef. C 67.43 H 6.44 N 12.23 Mol.-Masse 232 (ms)

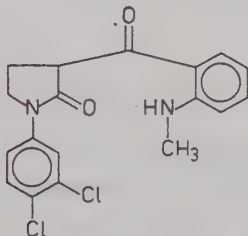
NMR(CDCl₃): 2.23-2.66 (m, 2H), 2.9 (s, 6H), 3.2-3.73 (m, 2H),
4.3-4.63 (q, 1H), 6.47-6.8 (m, 2H arom.), 7.2-7.55 (m, 1H arom.),
7.8-8.07 (m, 1H arom.), 9.1 (NH, breit, H/D-Tausch).

IR: 3340, 1690, 1640.

UV: $\lambda = 236, 271$ (log $\epsilon = 4.39, 3.83$).

1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(2-methylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2

41c



6.9 g (0.03 mol) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-pyrrolidinon-2 wurden
mit 4.95 g (0.03 mol) N-Methylantranilsäuremethylester und
0.75 g NaH in 100 ml abs. Tetrahydrofuran 8 h rückfließend
erhitzt (Verfahren 1). Gelbe Nadeln (Methanol) Schmp. 150°,
Ausb. 5.1 g (47%).

$C_{18}H_{16}N_2O_2Cl_2$

Ber. C 59.18 H 4.44 N 7.71 Cl 19.52 Mol.-Masse 363.3

Gef. C 59.27 H 4.36 N 7.68 Cl 19.45 Mol.-Masse 365/367 (ms).

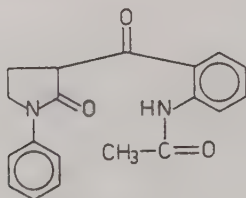
NMR(CDCl₃): 2.2-2.8 (m, 2H), 2.93 (d, J=6Hz, NCH₃), 3.76-4.13
(m, 2H), 4.53-4.86 (q, 1H), 6.53-6.86 (m, 2H arom.), 7.27-7.6

(m, 2H arom.), 7.8-8.1 (m, 2H arom.), 9.06 (NH, breit, H/D-Tausch).

IR: 3320, 1680, 1620.

UV: $\lambda = 216$, $\epsilon = 232$ ($\log \epsilon = 4.59, 4.43$).

1-Phenyl-3-(2-acetylamino-benzoyl)-pyrrolidinon-2 41d



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon und 5.8 g (0.03 mol) N-Acetylanthranilsäuremethylester wurden mit 0.75 g NaH in 100 ml ab. Tetrahydrofuran nach Vorschrift 1 umgesetzt. Reaktionsdauer 4h. Farblose Nadeln (Aceton:Isopropanol 1:1), Schmp. 131°, Ausb. 3.9 g (40%).

$C_{19}H_{18}N_2O_3$

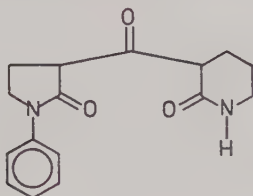
Ber. C 70.79 H 5.63 N 8.69 Mol.-Masse 322.4

Gef. C 70.83 H 5.50 N 8.66 Mol.-Masse 322 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.21 (s, CH₃), 2.25-2.8 (m, 2H), 3.8-4.2 (m, 2H), 4.6-4.9 (q, 1H), 7.0-7.8 (m, 8H arom.), 8.9-9.1 (dd, J=12/3 Hz, 1H arom.), 11.75 (NH, breit, H/D-Tausch).

IR: 3230, 1690, 1665, 1630.

3-(1-Phenyl-2-oxo-pyrrolidinoyl)-piperidin-2-on 43



4.83 g (0.03 mol) Phenylpyrrolidinon und 5.13 g (0.03 mol) 2-Piperidin-3-carbonsäureethylester wurden mit 2 g NaH in 300 ml abs. Xylol 6 h rückfließend erhitzt (Verfahren 1). Farblose Nadeln (Methanol) Schmp. 170°, Ausb. 1.9 g (23%).

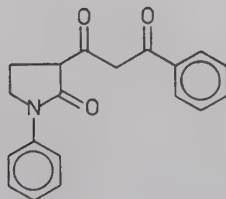
$C_{16}H_{18}N_2O_3$

Ber. C 67.12 H 6.34 N 9.78 Mol.-Masse 286.3

Gef. C 67.22 H 6.27 N 9.70 Mol.-Masse 286 (ms)

NMR($CDCl_3$): 1.7-2.93 (m, breit, 7H), 3.17-3.53 (m, 2H), 3.67-4.16 (m, 2H), 4.33-4.87 (m, 1H), 6.2 (NH, breit, H/D-Tausch), 7.07-7.77 (m, 5H arom.).

1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2 45b



3.22 g (0.02 mol) Phenylpyrrolidinon wurden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, 2.5 g NaH zugegeben und 1/2 h rückfließend erhitzt. Unter kräftigem Rühren wurden dann 3.9 g (0.02 mol) Benzoylessigsäureethylester, in 100 ml abs. Dioxan gelöst, zugetropft (Verfahren 1), Reaktionsdauer 14 h, farblose Kristalle (Ethanol) Schmp. 114°, Ausb. 2.2 g (36%).

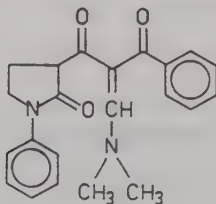
$C_{17}H_{17}NO_3$

Ber. C 74.25 H 5.58 N 4.56 Mol.-Masse 307.4

Gef. C 74.41 H 5.85 N 4.49 Mol.-Masse 307 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.0-3.0 (m, 2H), 3.6-4.2 (m, 3H), 4.6 (d, J=9 Hz, 1H, Integral 1/2), 6.6 (s, 1H), 7.1-7.9 (m, 8H arom.), 7.9-8.2 (m, 2H arom.), 15.8 (OH, H/D-Tausch Integration 1/2)

1-Phenyl-3-(2-dimethylaminomethylen-3-phenyl-propan-1,3-dion-yl)-pyrrolidinon-2 5o



3.07 g (0.01 mol) 1-Phenyl-3-benzoylacetyl-pyrrolidinon-2 wurden mit 2.38 g (0.02 mol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal unter Rühren 3 h auf 90° erhitzt, überschüssiges Formamidacetal am Rotavapor abgezogen und der verbleibende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp.

169°, Ausb. 2,3 g (32%).

$C_{22}H_{22}N_2O_3$

Ber. C 72.91 H 6.12 N 7.73 Mol.-Masse 362.4

Gef. C 72.96 H 6.11 N 7.63 Mol.-Masse 362 (ms)

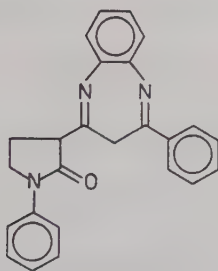
NMR($CDCl_3$): 2.0-2.83 (m, 2H), 3.0 (s, 6H), 3.53-4.47 (m, 3H),
7.0-8.0 (m, 11H arom.).

IR: 1680, 1650.

UV: $\lambda = 255, 306$ ($\log \epsilon = 4.34, 4.32$).

2-Phenyl-4-(1-phenyl-2-oxo-pyrrolidinyl-3)-1,5-benzodiazepin

53



3.07 g (0.01 mol) 45b wurden mit 1.08 g (0.01 mol) o-Phenylen-
diamin in 30 ml Toluol und 3 ml Eisessig 5 h am Rückfluß er-
hitzt. Der nach dem Abkühlen ausgefallene gelbe Niederschlag
wurde aus Xylol umkristallisiert. Zitronengelbe Kristalle,
Schmp. 199°, Ausb. 1.5 g (42%).

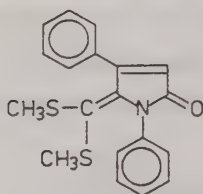
$C_{24}H_{21}N_3O$

Ber. C 78.45 H 5.76 N 11.43 Mol.-Masse 367.5

Gef. C 78.54 H 5.68 N 11.34 Mol.-Masse 367 (ms)

UV: $\lambda = 230, 258, 350, 405$ S ($\log \epsilon = 4.29, 4.41, 4.43, 4.09$)

1,4-Diphenyl-5-bis(methylthio)-methylen- Δ^3 -pyrrolin-2-on 62



Unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl_2 -Rohr, N_2 -Begasung) wurde zu einer Lösung von 1.18 g (0.005 mol) 58 in 10 ml abs. DMSO 0.4 g (0.015 mol) NaH gegeben und anschließend unter Kühlung 0.76 g (0.01 mol) CS_2 zugetropft. Nach 12 stdg. Rühren bei Raumt. wird wieder 0.76 g CS_2 hinzugefügt und nochmals 12 h gerührt. Dann wurde unter Kühlung 2.12 g (0.015 mol) Methyljodid zugetropft und 12 h gerührt, überschüssiges Methyljodid und CS_2 wurde anschließend i.Vak. abgezogen und die gelbrote Lösung auf Eiswasser gegeben und mit 3-N- H_2SO_4 angesäuert. Der rote Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle (Ethanol) Schmp. 180° , Ausb. 0.6 g (35%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$

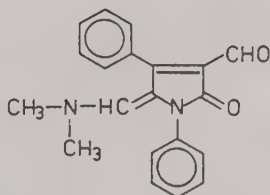
Ber. C 67.22 H 5.05 N 4.13 S 18.89 Mol.-Masse 339.5

Gef. C 67.26 H 5.11 N 4.18 S 18.76 Mol.-Masse 339 (ms)

IR: 1680

UV: $\lambda = 227, 280, 395$ ($\log \epsilon = 3.80, 3.80, 4.09$).

1,4-Diphenyl-5-dimethylaminomethylen- Δ^3 -pyrrolon-(2)-3-carb
aldehyd 63



Zu 4.72 g (0.02 mol) 58 wurde unter Kühlung auf 0° ein 10-facher Überschuß an Vilsmeier-Reagenz gegeben und anschließend 4 h unter Rühren auf 80° erwärmt. Die orangerote Lösung wurde vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert, mit Na₂CO₃ neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 262°, Ausb. 1.9 g (30%).

C₂₀H₁₈N₂O₂

Ber. C 75.45 H 5.69 N 8.79 Mol.-Masse 318.4

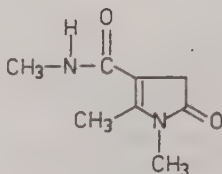
Gef. C 75.66 H 5.58 N 8.56 Mol.-Masse 318 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.77 (s, 6H), 6.45 (s, 1H olefinisch), 7.27-7.57 (m, 10H arom.), 10.13 (s, 1H).

IR: 1680, 1660, 1620.

UV: λ = 229, 274, 324 S, 395 S, 420 (log ϵ = 4.31, 4.00, 3.72, 4.13, 4.30).

1,2-Dimethyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-methylcarboxamid 66



5.49 g (0.03 mol) 65b wurden in 100 ml EtOH gelöst. Es wurde 30 min lang ohne Kühlung Methylamin-Gas eingeleitet und 2 Tage bei Raumt. stehengelassen. Der nach dem Einrotieren und Vakuumdestillieren (11 Torr, 160°) verbleibende Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp. 219°, Ausb. 3 g (60%).

$C_8H_{12}N_2O_2$

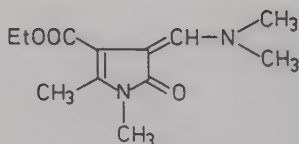
Ber. C 57.13 H 7.19 N 16.65 Mol.-Masse 168.2

Gef. C 57.02 H 7.18 N 16.60 Mol.-Masse 168 (ms)

NMR(d_6 -DMSO): 2.33-2.5 (m, 3H), 2.57-2.76 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 7.27 (NH, breit, H/D-Tausch).

IR: 3380, 1740, 1700, 1640.

1,2-Dimethyl-4-dimethylaminomethylen- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-carbonsäureethylester 67



5.49 g (0.03 mol) 65b wurden mit 7.2 g (0.06 mol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal ohne Lösungsmittel 3 h auf 80° erhitzt. Nach dem Abrotieren des überschüssigen Formamidacetals fielen im Kühlschrank auf Zusatz von Ether gelbliche Kristalle aus. Schmp. 88° (Ether) Ausb. 4.3 g (60%).

$C_{12}H_{18}N_2O_3$

Ber. C 60.48 H 7.61 N 11.75 Mol.-Masse 238.3

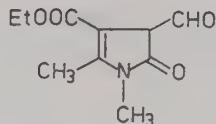
Gef. C 60.37 H 7.59 N 11.66 Mol.-Masse 238 (ms)

NMR(CDCl₃): 1.2-1.5 (t, CH₃), 2.4 (s, CH₃), 3.17 (s, CH₃), 3.43 (s, N(CH₃)₂), 4.07-4.47 (q, 2H), 8.0 (s, 1H olefinisch).

UV: $\lambda = 215, 278, 292$ s, 364 (log $\epsilon = 4.15, 3.86, 3.80, 3.99$)

1,2-Dimethyl-4-formyl- Δ^2 -pyrrolon-(5)-3-carbonsäureethylester

68



Zu einer aus 4.39 g (0.06 mol) N,N-Dimethylformamid und 7.67g (0.05 mol) POCl₃ bereiteten Menge Vilsmeier-Reagenz wurde bei 0-10°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 3.66 g (0.02 mol) 65b in 40 ml Chloroform getropft. Das Gemisch wurde anschließend zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Eiswasser hydrolysiert, mit Na₂CO₃ neutralisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Die mit Na₂SO₄ getrocknete organische Phase wurde

einrotiert und der Rückstand aus wenig Aceton umkristallisiert.
Weiße Kristalle, Schmp. 115°, Ausb. 1.4 g (32%).

$C_{10}H_{13}NO_4$

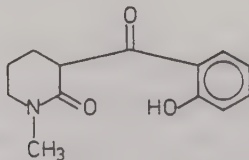
Ber. C 56.87 H 6.20 N 6.63 Mol.-Masse 211.2

Gef. C 56.85 H 6.17 N 6.58 Mol.-Masse 211 (ms)

NMR($CDCl_3$): 1.2-1.57 (dt, $J=3\text{Hz}$, 3H), 2.47 (d, $J=3\text{Hz}$, 3H), 3.17 (d, $J=3\text{Hz}$, 3H), 4.0-4.6 (m, 2H+1H mit 40% Intensität), 7.63 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H mit 60% Intensität), 8.05 (s, 1H mit 40% Intensität), 13.3 (d, $J=19\text{Hz}$, 1H mit 60% Intensität).

IR: 1700, 1630.

1-Methyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-piperidon-2 71a



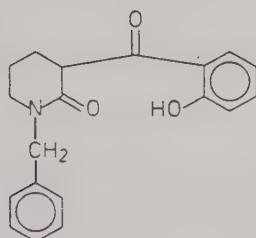
2.26 g (0.02 mol) N-Methylpiperidon-2 wurden mit 3.04 g (0.02 mol) Salicylsäuremethylester und 1.5 g NaH in 200 ml abs. Dioxan nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionsdauer 18 h.
Weiße Kristalle (Ethanol) Schmp. 198°, Ausb. 1.5 g (32%).

$C_{13}H_{15}NO_3$

Ber. C 66.94 H 6.48 N 6.00 Mol.-Masse 233.3

Gef. C 66.67 H 6.62 N 5.97 Mol.-Masse 233 (ms)

1-Benzyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-piperidon-2 71b



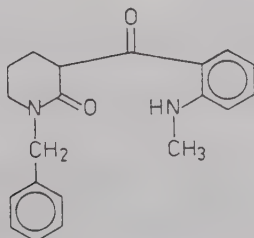
3.79 g (0.02 mol) N-Benzylpiperidon-2 wurden mit 3.04 g (0.02 mol) Salicylsäuremethylester und 1.5 g NaH in 200 ml abs. Xylol 16 h rückfließend erhitzt (Verfahren 1). Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 149°, Ausb. 1.85 g (30%).

$C_{19}H_{19}NO_3$

Ber. C 73.77 H 6.19 N 4.53 Mol.-Masse 309.4

Gef. C 73.72 H 6.25 N 4.62 Mol.-Masse 309 (ms)

1-Benzyl-3-(2-methylamino-benzoyl)piperidon-2 71c



5.68 g (0.03 mol) N-Benzylpiperidon-2 wurden mit 4.95 g (0.03 mol) N-Methylantranilsäuremethylester und 0.75 g NaH in 100 ml abs. Tetrahydrofuran 8 h rückfließend erhitzt (Verfahren 1). Gelbe Kristalle (Isopropanol) Schmp. 190°, Ausb. 3.1 g (32%).

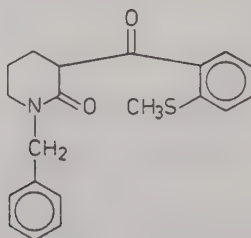
$C_{20}H_{22}N_2O_2$

Ber. C 74.54 H 6.88 N 8.69 Mol.-Masse 322.2

Gef. C 74.68 H 6.85 N 8.76 Mol.-Masse 322 (ms)

UV: $\lambda = 237, 270, 396$ ($\log \epsilon = 4.41, 3.87, 3.86$).

1-Benzyl-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-piperidon-2 71d



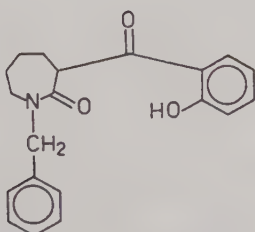
3.79 g (0.02 mol) N-Benzylpiperidon-2 wurden mit 3.36 g Thio-salicylsäuremethylester und 1.5 g NaH in 200 ml abs. Xylol nach Verfahren 1 umgesetzt. Reaktionsdauer 12 h. Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 119°, Ausb. 1.9 g (28%).

$C_{20}H_{21}NO_2S$

Ber. C 70.76 H 6.23 N 4.12 S 9.44 Mol.-Masse 339.5

Gef. C 70.66 H 6.29 N 4.13 S 9.29 Mol.-Masse 339 (ms)

1-Benzyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-caprolactam 73



6.57 g (0.03 mol) N-Benzylcaprolactam wurden mit 4.56 g (0.03 mol) Salicylsäuremethylester und 2 g NaH in 300 ml abs. Xylol 8 h rückfließend erhitzt (Verfahren 1). Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 133°, Ausb. 0.3 g (3%).

$C_{20}H_{21}NO_3$

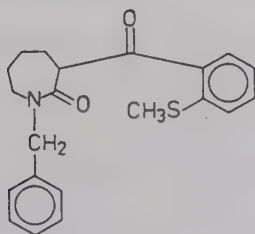
Ber. C 74.28 H 6.54 N 4.33 Mol.-Masse 323.4

Gef. C 74.14 H 6.59 N 4.42 Mol.-Masse 323 (ms)

NMR($CDCl_3$): 1.0-2.4 (m, 6H), 3.33-3.73 (m, 2H), 4.47-4.73 (m, 3H), 6.83-7.76 (m, 9H arom.), 12.43 (s, 1H, H/D-Tausch).

IR: 1650, 1630.

1-Benzyl-3-(2-methylmercapto-benzoyl)-caprolactam 74



6.57 g (0.03 mol) N-Benzylcaprolactam wurden mit 5.04 g (0.03 mol) Thiosalicylsäuremethylester und 2 g NaH in 300 ml abs. Dioxan nach Verfahren 1 umgesetzt, Reaktionsdauer 24h. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 125°, Ausb. 0.5 g (5%).

$C_{20}H_{21}NO_2S$

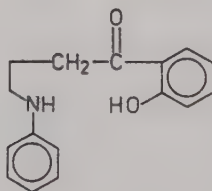
Ber. C 70.76 H 6.23 N 4.12 S 9.44 Mol.-Masse 339.5

Gef. C 70.66 H 6.29 N 4.13 S 9.29 Mol.-Masse 339 (ms)

NMR(d_6 -DMSO): 1.47-2.33 (m, 4H), 2.47 (s, SCH_3), 3.1-3.5 (m, 4H), 4.5-4.77 (m, 2H+1H mit Integral 0.3), 7.2-7.61 (m, 9H arom.), 15.3 (s, 1H enolisch, H/D-Tausch Integral 0.7).

IR: 1630, 1600.

1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-aminophenyl-butan-1-on 76



2.81 g 34a wurden im Bombenrohr mit 10 g konz. HCl unter Rühren 5 h auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig belüftet (CO_2 -Überdruck), mit KOH neutralisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der nach dem Einrotieren, der über Na_2SO_4 getrockneten Methylenchloridphase erhaltene gelbliche Niederschlag wurde aus EtOH umkristallisiert. Leicht gelbliche Kristalle, Schmp. 86°, Ausb. 1.5 g (60%).

$C_{16}H_{17}NO_2$

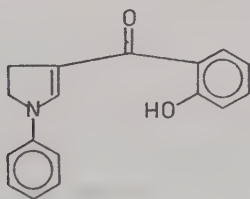
Ber. C 75.26 H 6.71 N 5.48 Mol.-Masse 255.3

Gef. C 75.34 H 6.73 N 5.43 Mol.-Masse 255 (ms)

NMR($CDCl_3$): 1.87-2.33 (q, 2H), 2.97-3.43 (q, 4H), 3.58 (NH, breit, H/D-Tausch), 6.43-7.8 (m, 9H arom.), 12.6 (s, 1H, H/D-Tausch).

UV: $\lambda = 257, 298, 330$ S, 448 ($\log \epsilon = 4.24, 3.5, 3.43, 2.9$).

1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)- Δ^2 -pyrrolin 80



2.55 g (0.01 mol) 76 wurden mit 2.4 g (0.02 mol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml Methylenchlorid 30 min rückfließend erhitzt. Lösungsmittel und überschüssiges DMFA wurde am Rotavapor abgezogen. Im Kühlschrank fielen auf Zusatz von wenigen Tropfen EtOH gelbliche Kristalle aus. Schwach gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 204° , Ausb. 0.9 g (34%).

$C_{17}H_{15}NO_2$

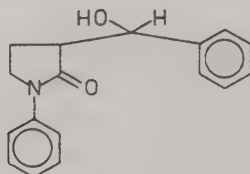
Ber. C 76.96 H 5.69 N 5.27 Mol.-Masse 265.3

Gef. C 77.03 H 5.74 N 5.32 Mol.-Masse 265 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.6-3.0 (t, 2H), 3.28-3.6 (t, 2H), 6.5-6.87 (m, 2H), 7.05-7.93 (m, 7H), 8.18-8.4 (m, 1H).

UV: λ = 220 S, 240 S, 358 (log ϵ = 4.16, 3.87, 4.45).

3-(Hydroxymethyl-phenyl)-1-phenyl-pyrrolidinon-2 81



2.65 g (0.01 mol) 33a wurden mit 0.38 g NaBH₄ (0.01 mol) in 20 ml abs. EtOH 1 1/2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einrotieren des Lösungsmittels wurde mit wässriger Ammonchloridlösung angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wurde mit Wasser gewaschen, einrotiert und der weiße Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 151°, Ausb. 1.6 g (63%).

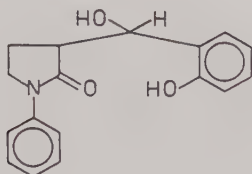
C₁₇H₁₇NO₂

Ber. C 76.38 H 6.40 N 5.24 Mol.-Masse 267.3

Gef. C 76.42 H 6.46 N 5.27 Mol.-Masse 267 (ms)

NMR(CDCl₃): 1.53-2.6 (m, 2H), 2.83-3.37 (m, 2H), 5.33-5.56 (m, 1H), 7.17-7.8 (m, 10H).

3-[(2-Hydroxyphenyl)-hydroxymethyl]-1-phenyl-pyrrolidinon-2 82



2.81 g (0.01 mol) 34a wurden mit 0.76 g (0.02 mol) NaBH_4 in 20 ml abs. Ethanol 2 h gerührt (Raumtemp.). Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 168° , Ausb. 1.8g (62%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

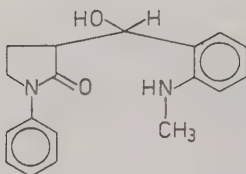
Ber. C 72.06 H 6.04 N 4.94 Mol.-Masse 283.3

Gef. C 71.93 H 6.20 N 5.00 Mol.-Masse 283 (ms)

NMR(CDCl_3): 1.67-2.63 (m, 2H), 2.83-3.27 (m, 1H), 3.53-3.97 (m, 2H), 4.6-4.97 (m, 1H), 5.43-5.73 (m, 1H), 6.7-7.67 (m, 9H arom.), 9.1 (m, 1H, H/D-Tausch).

IR: 3440, 3260, 1690.

3-[(2-Methylaminophenyl)-hydroxymethyl]-1-phenyl-pyrrolidinon-2 83



2.94 g (0.01 mol) 41a wurden mit 0.76 g (0.02 mol) NaBH_4 analog 82 umgesetzt. Schwach gelbe Kristalle (Isopropanol) Schmp. 208° , Ausb. 1.7 g (58%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber. C 72.94 H 6.80 N 9.45 Mol.-Masse 296.4

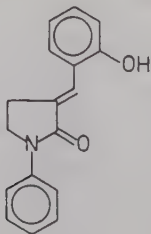
Gef. C 73.13 H 6.74 N 9.32 Mol.-Masse 296 (ms)

NMR(d_5 -Pyridin): 1.57-2.03 (m, 1H), 2.3-2.7 (m, 1H), 2.8 (d, $J=7.5$ Hz, NCH_3), 3.13-3.97 (m, 3H), 5.53 (d, $J=7.5$ Hz, H/D-Tausch), 5.96-6.2 (m, 1H), 6.66-7.8 (m, 9H arom.).

IR: 3430, 3340, 1665.

UV: $\lambda = 247, 298$ ($\log \epsilon = 4.21, 4.53$).

1-Phenyl-3-(2-hydroxy-benzyliden)-pyrrolidinon-2 84



2.83 g (0.01 mol) 82 wurden in 50 ml Isopropanol mit ein paar Tropfen Schwefelsäure versetzt und 3h rückfließend erhitzt.

Gelbe Kristalle (DMSO/H₂O) Schmp. 288°, Ausb. 1.8 g (70%).

C₁₇H₁₅NO₂

Ber. C 76.96 H 5.69 N 5.27 Mol.-Masse 265.3

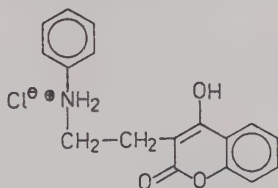
Gef. C 76.59 H 5.78 N 5.27 Mol.-Masse 265 (ms)

NMR(d₆-DMSO): 2.8-3.28 (m, 2H), 3.73-4.1 (m, 2H), 6.76-7.93 (m, 10H arom.).

IR: 3180, 1680, 1640.

UV: $\lambda = 308$ S, 338 (log $\epsilon = 4.21, 4.27$).

3-(2-Phenylaminoethyl)-4-hydroxycumarin-hydrochlorid 91-HCl



14.07 g (0.05 mol) 34a wurden in 250 ml abs. EtOH suspendiert und 10 min trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend wurde 30 min unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend erhitzt.

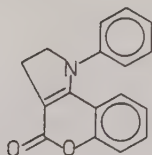
Weiß Kristalle (Ethanol), Schmp. 189°, Ausb. 14.3 g (90%).

C₁₇H₁₆NO₃Cl

Ber. C 64.25 H 5.07 N 4.40 Cl 11.15 Mol.-Masse 317.8

Gef. C 64.38 H 5.05 N 4.47 Cl 11.25

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 92



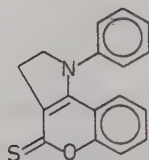
5.6 g (0.02 mol) 34a wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Xylol), Schmp. 181°, Ausb. 2.1 g (40%).

$C_{17}H_{13}NO_2$

Ber. C 77.56 H 4.98 N 5.32 Mol.-Masse 263.3

Gef. C 77.25 H 4.90 N 5.35 Mol.-Masse 263 (ms)

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-thion 95



2.63 g (0.01 mol) 92 wurden in 100 ml absolutem Pyridin zusammen mit 5 g P_4S_{10} 3 h rückfließend erhitzt. Die heiße Lösung wurde unter Rühren in 200 ml kochendes Wasser eingetropft. Die noch handwarme Lösung wurde abgenutscht und der gelbe Niederschlag aus MeOH umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 225°, Ausb. 1.9 g (70%).

C₁₇H₁₃NOS

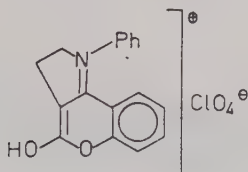
Ber. C 73.09 H 4.69 N 5.01 S 11.47 Mol.-Masse 279.4

Gef. C 73.07 H 4.71 N 5.13 S 11.50 Mol.-Masse 279 (ms)

NMR(CDCl₃): 3.16-3.57 (t, aufgesp., 2H), 4.03-4.47 (t, aufgesp., 2H), 6.83-7.03 (m, 2H arom.), 7.2-7.63 (m, 7H arom.).

UV: λ = 232, 250 S, 290, 408 (log ϵ = 4.17, 4.01, 4.02, 4.28).

Umsetzung von 2,3-Dihydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on mit Perchlorsäure 96c



2.63 g (0.01 mol) 92 wurden auf dem siedenden Wasserbad in wenig Eisessig gelöst und tropfenweise mit 1.6 (0.01 mol + 10%) 70%-iger Perchlorsäure versetzt. Beige Kristalle (Eisessig) Schmp. 224°, Ausb. 2.36 g (65%).

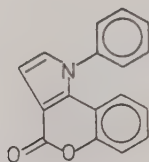
C₁₇H₁₄NO₆Cl

Ber. C 56.13 H 3.87 N 3.85 Cl 9.74 Mol.-Masse 363.8

Gef. C 56.17 H 3.92 N 3.89 Cl 9.72

NMR(CF₃COOD): 3.12-3.98 (t, 2H), 4.37-4.83 (t, 2H), 7.03-7.33 (m, 2H arom.), 7.4-8.03 (m, 7H arom.).

1-Phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 98



2.63 g (0.01 mol) 92 wurden nach Vorschrift 4 umgesetzt.

Weiß Kristalle (MeOH), Schmp. 143°, Ausb. 1.77 g (68%).

$C_{17}H_{11}NO_2$

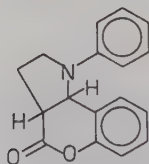
Ber. C 78.15 H 4.24 N 5.36 Mol.-Masse 261.3

Gef. C 78.44 H 4.33 N 5.33 Mol.-Masse 261 (ms)

UV: $\lambda = 230, 276, 286, 308, 320$ ($\log \epsilon = 4.47, 3.84, 3.95, 4.11, 4.10$).

2,3,3a,9b-Tetrahydro-1-phenyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on

99



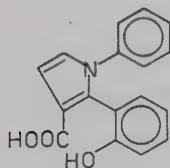
Zu einer Lösung von 0.53 g (0.002 mol) 92 in 50 ml abs. EtOH wurden innerhalb von 3 h portionsweise 4 g Na-Amalgam 5% gegeben und 24 h bei Raumt. gerührt. Es wurde vom Quecksilber abdekantiert, mit 3N-H₂SO₄ angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Zur Entfernung von Quecksilberspuren wurde die Methylenchloridphase über eine kurze Kieselgelsäule (Ø 1 cm, 2 cm Kieselgel) filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Xylol/Kohle gekocht, das Xylol i.Vak. abgezogen. Im Eisfach fielen auf Zusatz von Ether weiße Kristalle aus. Weiße Kristalle, Schmp. 149°, Ausb. 0.14 g (28%).

C₁₇N₁₅NO₂

Ber. C 76.96 H 5.69 N 5.27 Mol.-Masse 265.3

Gef. C 76.33 H 5.66 N 5.31 Mol.-Masse 265 (ms)

N-Phenyl-2-(2-hydroxyphenyl)-pyrrol-3-carbonsäure 100



0.52 g (0.002 mol) 98 wurden in 50 ml wässrig methanolischer Kalilauge (MeOH/H₂O 5:1, 2 g KOH Rotuli) rückfließend erhitzt, bis auf der DC keine Ausgangsverbindung mehr zu sehen war (ca. 1 h). Die gelbe Lösung wurde mit 3-N-H₂SO₄ neutralisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Weiße Kristalle (Iso-

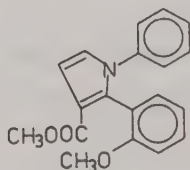
propanol) Schmp. 190°, Ausb. 0.35 g (63%).

$C_{17}H_{13}NO_3$

Ber. C 73.10 H 4.69 N 5.01 Mol.-Masse 279.3

Gef. C 73.65 H 4.72 N 5.27 Mol.-Masse 279 (ms)

N-Phenyl-2-(methoxyphenyl)-pyrrol-3-carbonsäuremethylester 101



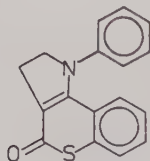
In 2 ml abs. Dimethylsulfoxyd wurden 0.45 g (8 mmol) gepulvertes KOH suspendiert und 5 min gerührt. Dann wurden nacheinander 0.28 g (1 mmol) 100 und 0.58 g (4 mmol) CH_3J zugegeben und 1 h gerührt. Die Suspension wurde in 20 ml H_2O gegossen und dreimal mit 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden fünfmal mit 10 ml H_2O gewaschen und einrotiert. Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 113°, Ausb. 0.55 g (90%).

$C_{19}H_{17}NO_3$

Ber. C 74.25 H 5.57 N 4.55 Mol.-Masse 307.4

Gef. C 74.29 H 5.57 N 4.59 Mol.-Masse 307 (ms)

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 1o3



2.97 g (0.01 Mol) 36a wurden nach Verfahren 2 cyclisiert.

Gelbe Kristalle (EtOH) Schmp. 169°, Ausb. 1.3 g (48%).

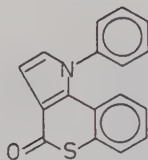
$C_{17}H_{13}NOS$

Ber. C 73.13 H 4.66 N 5.01 S 11.48 Mol.-Masse 279.4

Gef. C 73.05 H 4.70 N 5.01 S 11.53 Mol.-Masse 279 (ms)

UV: $\lambda = 240, 266, 368$ (log $\epsilon = 4.31, 3.85, 3.86$).

1-Phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 1o5



2.79 g (0.01 mol) 1o3 wurden nach Verfahren 4 8 h rückfließ-

send erhitzt. Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 175°, Ausb.

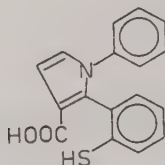
1.85 g (67%).

$C_{17}H_{11}NOS$

Ber. C 73.62 H 3.99 N 5.05 S 11.55 Mol.-Masse 277.3

Gef. C 73.61 H 4.10 N 5.17 S 11.65 Mol.-Masse 277 (ms)

N-Phenyl-2-(mercaptophenyl)-pyrrol-3-carbonsäure 106



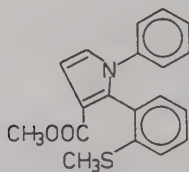
0.55 g 105 wurden analog 100 umgesetzt. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 219°, Ausb. 0.27 g (47%).

$C_{17}H_{13}NO_2S$

Ber. C 69.13 H 4.43 N 4.74 S 10.85 Mol.-Masse 295.4

Gef. C 69.11 H 4.44 N 4.79 S 10.73 Mol.-Masse 295 (ms)

N-Phenyl-3-(2-methylmercaptophenyl)-pyrrol-3-carbonsäuremethyl-
ester 107



0.59 g 106 (0.002 mol) wurden mit CH_3J in DMSO/KOH methyliert (siehe Verbindung 101). Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 165° , Ausb. 0.58 g (90%).

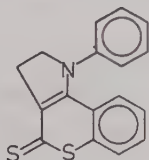
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$

Ber. C 70.56 H 5.29 N 4.33 S 9.91 Mol.-Masse 323.4

Gef. C 70.54 H 5.19 N 4.38 S 10.00 Mol.-Masse 323 (ms)

IR: 1705.

2,3-Dihydro-1-phenyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-thion 108



2.79 g (0.01 mol) 103 wurden in 100 ml abs. Pyridin zusammen mit 5 g P_4S_{10} 3h rückfließend erhitzt. Die heiße Lösung wurde unter Rühren in 200 ml kochendes Wasser eingetropft. Die noch handwarme Lösung wurde abgenutscht und der orange Niederschlag aus MeOH umkristallisiert. Orange Nadeln Schmp. 259° , Ausb. 2.16 g (73%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NS}_2$

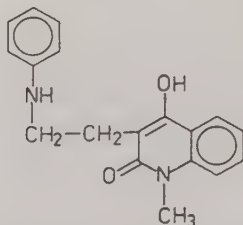
Ber. C 69.11 H 4.43 N 4.74 S 21.70 Mol.-Masse 295.4

Gef. C 69.11 H 4.43 N 4.81 S 21.77 Mol.-Masse 295 (ms)

NMR(CDCl_3): 3.23-3.67 (m, 2H), 4.0-4.43 (m, 2H), 6.9-7.53 (m, 9H).

UV: $\lambda = 238, 266, 396$ (log $\epsilon = 4.23, 4.18, 4.25$).

1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylaminoethyl)-chinolin-2-on 11o



Zu einer Lösung von 2.94 g (0.01 mol) 41a in 40 ml MeOH wurden 10 ml H₂O und 3 g gepulvertes KOH gegeben. Die Lösung wurde 4h rückfließend erhitzt, mit 3-N-H₂SO₄ neutralisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Schwach gelbe Kristalle (Isopropanol) Schmp. 169°, Ausb. 2 g (68%).

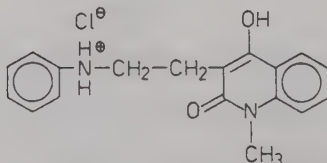
C₁₈H₁₈N₂O₂

Ber. C 73.44 H 6.16 N 9.51 Mol.-Masse 294.4

Gef. C 73.73 H 5.98 N 9.47 Mol.-Masse 294 (ms)

UV: λ = 230, 284, 318 (log ϵ = 4.69, 3.92, 3.90).

1-Methyl-4-hydroxy-3-(2-phenylaminoethyl)-chinolin-2-on-hydrochlorid 11o-HCl



2.94 g (0.01 mol) 41a wurden mit 10 g konz. HCl 5 h unter Rühren im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Die wässrige Lösung wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und anschließend i.Vak. eingeengt. Leicht gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 167°C, Ausb. 0.33 g (10%).

$C_{18}H_{19}N_2O_2Cl$

Ber. C 65.35 H 5.78 N 8.46 Cl 10.71 Mol.-Masse 330.8

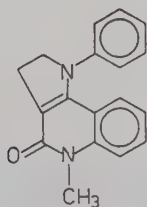
Gef. C 65.38 H 5.83 N 8.40 Cl 10.64

NMR(d_6 -DMSO): 3.0-3.57 (m, 4H), 3.67 (s, 3H, NCH₃ + 1H H/D-Tausch), 7.33-7.8 (m, 9H, 7 arom. Protonen + 2H, H/D-Tausch), 8.06-8.3 (m, 2H arom.).

IR: 3360, 3000-2680, 1650, 1620.

UV: $\lambda = 238, 282 \text{ nm}$, 334 ($\log \epsilon = 4.36, 3.62, 3.67$).

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on 112



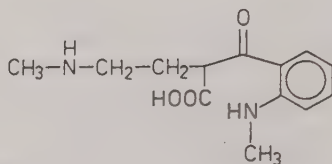
5.88 g (0.02 mol) 41a wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 153°, Ausb. 2.4 g (43%).

$C_{18}H_{16}N_2O$

Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14 Mol.-Masse 276.3

Gef. C 78.29 H 5.70 N 10.18 Mol.-Masse 276 (ms)

2-(2-Hydroxybenzoyl)-4-methylamino-butansäure 116



2.32 g (0.01 mol) 41b wurden in 50 ml methanolisch-wässriger KOH 3h rückfließend erhitzt (siehe Darstellung von 110).

Nach dem Abkühlen und Neutralisieren fielen weiße Kristalle aus. Weiße hygroskopische Kristalle (EtOH), Schmp. 193°, Ausb. 1.3 g (52%).

$C_{13}H_{18}N_2O_3$

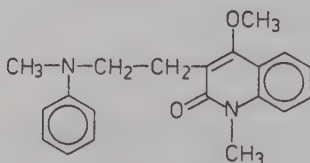
Ber. C 62.38 H 7.24 N 11.19 Mol.-Masse 250.3

Gef. C 62.36 H 7.44 N 11.07 Mol.-Masse 250 (ms)

NMR(d_6 -DMSO): 2.36(s,4H), 2.77 (s,4H), 3.53 (s,3H), 5.87 (m,3H,H/D-Tausch), 6.93-7.56 (m,3H arom.), 8.0 (dd,J=12/3 Hz, 1H arom.).

IR: 3200-3130, 2800-2380, 1610-1550.

4-Methoxy-1-methyl-3-(2-phenyl-2-methylaminoethyl)-chinolin-2-on 118



0.29 g (0.01 mol) 11o wurden mit CH_3J in DMSO/KOH (siehe Darstellung Verbindung 1o1) methyliert. Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 102° , Ausb. 0.18 g (58%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

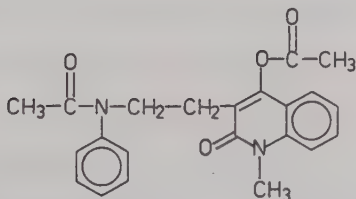
Ber. C 74.50 H 6.88 N 8.69 Mol.-Masse 322.4

Gef. C 74.44 H 6.88 N 8.60 Mol.-Masse 322 (ms)

NMR(CDCl_3): 2.77-3.33 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.5-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.6-7.67 (m, 8H arom.), 7.77-8.0 (m, 1H arom.).

IR: 1630

4-Acetoxy-1-methyl-3-(2-Phenyl-2-acetylminoethyl)-chinolin-2-on 119



1.47 g (0.005 mol) 11o wurden in überschüssigem Acetanhydrid 30 min lang rückfließend erhitzt. Der nach dem Einrotieren der Lösung erhaltene weiße Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp. 185° , Ausb. 1.32 g (70%).

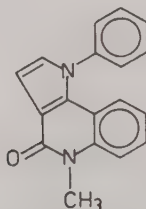
$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

Ber. C 69.82 H 5.85 N 7.40 Mol.-Masse 378.4

Gef. C 70.03 H 5.81 N 7.27 Mol.-Masse 378 (ms)

NMR(CDCl₃): 1.86 (s,3H), 2.53 (s,3H), 2.8-3.17 (m,2H), 3.6 (s,3H), 3.73-4.07 (m,2H), 7.03-7.63 (m,9H arom.).

1,2-Dihydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on 120



2.76 g (0.01 mol) 112 wurden nach Verfahren 4 mit DDQ dehydriert. Weiße Nadeln (Methanol), Schmp. 200°, Ausb. 1.48 g (54%).

C₁₈H₁₄N₂O

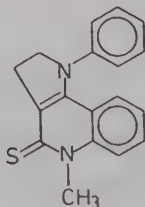
Ber. C 78.81 H 5.14 N 10.21 Mol.-Masse 274.3

Gef. C 78.52 H 5.05 N 10.24 Mol.-Masse 274 (ms)

NMR(CDCl₃): 3.72 (s,NCH₃), 6.77-7.08 (m,3H), 7.23-7.8 (m,9H).

IR: 1660

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-thion 121



2.76 g (0.01 mol) 112 wurden in 100 ml abs. Pyridin mit P_4S_{10} umgesetzt (siehe Darstellung von 95). Gelbe Kristalle (Methanol) Schmp. 185°, Ausb. 2.24 g (77%).

$C_{18}H_{16}N_2S$

Ber. C 73.93 H 5.51 N 5.01 S 10.96 Mol.-Masse 292.4

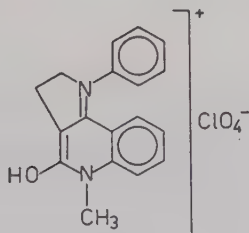
Gef. C 73.97 H 5.56 N 5.13 S 10.95 Mol.-Masse 292 (ms)

NMR($CDCl_3$): 3.33-3.83 (m, 2H), 3.93-4.33 (m, 2H), 4.38 (s, NCH_3), 7.0-7.67 (m, 9H arom.).

IR: 1620

UV: $\lambda = 270, 382$ ($\log \epsilon = 4.34, 4.22$).

Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on mit Perchlorsäure 122



2.75 g (0.01 mol) 112 wurden unter Erwärmen in wenig Eisessig gelöst und mit 1.6 g (0.01 mol+10%) 70 %-iger Perchlorsäure versetzt. Gelbliche Kristalle (Eisessig), Schmp. 223°, Ausb. 2.6 g (70%).

$C_{18}H_{17}N_2O_5Cl$

Ber. C 57.37 H 4.54 N 7.43 Cl 9.40 Mol.-Masse 376.8

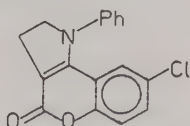
Gef. C 57.48 H 4.60 N 7.49 Cl 9.30

NMR(CF_3COOD): 3.27-3.77 (t, 2H), 4.07 (s, NCH_3), 4.3-4.7 (t, 2H), 7.2-7.95 (m, 9H arom.).

UV: $\lambda = 232, 260$ S, 338 ($\log \epsilon = 4.60, 4.11, 4.15$).

2,3-Dihydro-1-phenyl-8-chlor-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on

123



3.16 g (0.01 mol) 34b wurden nach Vorschrift 2 thermisch cyclisiert. Hellgelbe Kristalle (Xylol) Schmp. 231° , Ausb. 0.9 g (30%).

$C_{17}H_{12}NO_2Cl$

Ber. C 68.57 H 4.06 N 4.70 Cl 11.90 Mol.-Masse 297.7

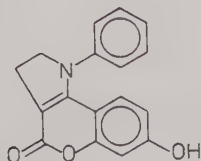
Gef. C 68.55 H 4.08 N 4.84 Cl 11.93 Mol.-Masse 297/299 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.93-3.4 (m, 2H), 3.97-4.4 (m, 2H), 6.77-6.9 (m, 1H arom.), 7.13-7.63 (m, 7H arom.).

IR: 1710

UV: $\lambda = 220, 256, 320$ S, 350 ($\log \epsilon = 4.50, 4.01, 3.91, 4.00$)

1,2-Dihydro-1-phenyl-7-hydroxy-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 124



3.11 g (0.01 mol) 34c wurden nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid cyclisiert. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 307°, Ausb. 0.83 g (30%).

$C_{17}H_{13}NO_3$

Ber. C 73.10 H 4.69 N 5.01 Mol.-Masse 279.3

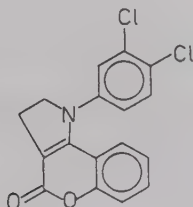
Gef. C 73.05 H 4.63 N 4.87 Mol.-Masse 279 (ms)

NMR(d_5 -Pyridin): 2.8-3.27 (m, 2H), 3.67-4.13 (m, 2H), 6.3 (OH breit, H/D-Tausch), 6.73-7.53 (m, 8H arom.).

IR: 3120, 1670.

UV: $\lambda = 276, 312 \text{ S}, 340$ ($\log \epsilon = 4.01, 4.07, 4.21$).

2,3-Dihydro-1-(3,4-dichlorphenyl)-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 125



3.5 g (0.01 mol) 34d wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Beige Kristalle (Isopropanol), Schmp. 191°, Ausb. 1.2g (37%).

$C_{17}H_{11}NO_2Cl_2$

Ber. C 61.46 H 3.33 N 4.21 Cl 21.34 Mol.-Masse 331.2

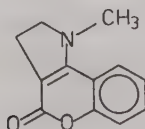
Gef. C 61.53 H 3.38 N 4.17 Cl 21.25 Mol.-Masse 331/333 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.9-3.33 (m, 2H), 3.88-4.33 (m, 2H), 6.86-7.23 (m, 3H arom.), 7.27-7.63 (m, 4H arom.).

IR: 1690

UV: $\lambda = 266, 313, 346$ (log $\epsilon = 4.00, 3.97, 4.14$).

2,3-Dihydro-1-methyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 126



2.19 g (0.01 mol) 34e wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 168°, Ausb. 0.6 g (30%).

$C_{12}H_{11}NO_2$

Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96 Mol.-Masse 201.2

Gef. C 71.71 H 5.37 N 7.05 Mol.-Masse 201 (ms)

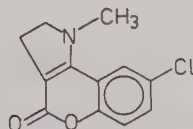
NMR($CDCl_3$): 2.73-3.17 (m, 2H), 3.37 (s, NCH_3), 3.57-4.0 (m, 2H), 7.13-7.6 (m, 3H, arom.), 7.76-8.03 (m, 1H arom.).

IR: 1675

UV: λ = 234, 246 S, 305, 340 ($\log \epsilon$ = 4.27, 4.12, 3.80, 4.00).

2,3-Dihydro-1-methyl-8-chlor-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-

on 127



2.54 g (0.01 mol) 34f wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Leicht gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 192°, Ausb. 0.75 g (32%).

$C_{12}H_{10}NO_2Cl$

Ber. C 61.15 H 4.27 N 5.94 Cl 15.04 Mol.-Masse 235.7

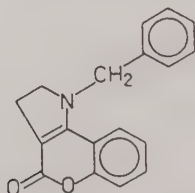
Gef. C 61.23 H 4.22 N 5.97 Cl 14.97 Mol.-Masse 235/237(ms)

NMR($CDCl_3$): 2.67-3.13 (m, 2H), 3.31 (s, NCH_3), 3.53-4.03 (m, 2H), 7.17-7.46 (m, 2H arom.), 7.71 (d, $J=3$ Hz, 1H arom.).

IR: 1670.

UV: λ = 217, 232 S, 246 S, 286, 320, 350 ($\log \epsilon$ = 4.59, 4.29, 4.04, 3.53, 3.90, 3.86).

2,3-Dihydro-1-benzyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 128



2.95 g (0.01 mol) 34h wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 129°, Ausb. 0.97g (35%).

$C_{18}H_{15}NO_2$

Ber. C 77.95 H 5.45 N 5.05 Mol.-Masse 277.3

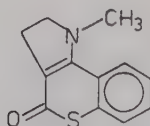
Gef. C 77.95 H 5.37 N 5.08 Mol.-Masse 277 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.8-3.3 (m, 2H), 3.63-4.1 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 7.06-7.76 (m, 9H arom.).

IR: 1710

UV: $\lambda = 240, 254, 312, 336, 348$ ($\log \epsilon = 4.17, 4.06, 3.75, 3.92, 3.96$).

2,3-Dihydro-1-methyl-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 129



2.35 g (0.01 mol) 36b wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Gelbliche Kristalle (Methanol), Schmp. 170°C, Ausb.

0.43 g (20%).

$C_{12}H_{11}NOS$

Ber. C 66.33 H 5.10 N 6.45 S 14.75 Mol.-Masse 217.3

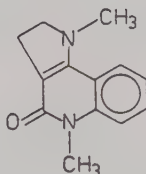
Gef. C 66.16 H 4.98 N 6.43 S 14.69 Mol.-Masse 217 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.37-2.76 (m, 2H), 2.96 (s, NCH_3), 3.37-3.87 (m, 2H), 7.17-7.9 (m, 4H arom.).

IR. 1620

1,2,3,4-Tetrahydro-1,5-dimethyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on

13o



2.32 g (0.01 mol) 41b wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 133°, Ausb. 0.21 g (10%).

$C_{13}H_{14}N_2O$

Ber. C 72.87 H 6.58 N 13.07 Mol.-Masse 214.3

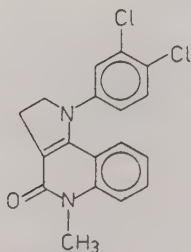
Gef. C 73.03 H 6.39 N 13.13 Mol.-Masse 214 (ms)

NMR($CDCl_3$): 2.77-3.22 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.46-3.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 7.03-7.53 (m, 3H arom.), 7.8-8.07 (m, 1H arom.).

IR: 1645

UV: $\lambda = 226, 266$ S, 330 ($\log \epsilon = 4.44, 3.61, 3.76$).

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5-(3,4-dichlorphenyl)-pyrrolo-
[3,2-c]-chinolin-2-on 131



3.63 g (0.01 mol) 41c wurden nach Verfahren 2 thermisch cyclisiert. Weiße Kristalle (Isopropanol) Schmp. 170°, Ausb. 1g (30 %).

$C_{18}H_{14}N_2OCl_2$

Ber. C 62.62 H 4.08 N 8.11 Cl 20.53 Mol.-Masse 345.2

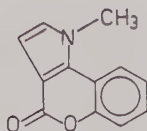
Gef. C 62.44 H 4.16 N 8.00 Cl 20.40 Mol.-Masse 345/347 (ms)

NMR($CDCl_3$): 3.0-3.47 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9-4.33 (m, 2H), 6.8-7.67 (m, 7H arom.).

IR: 1640

UV: $\lambda = 232, 267$ S, 340 ($\log \epsilon = 4.57, 4.07, 4.10$).

1-Methyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 132



2.01 g (0.01 mol) 126 wurden nach Vorschrift 4 mit DDQ dehydriert. Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 158°, Ausb. 1 g (51%).

$C_{12}H_9NO_2$

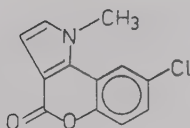
Ber. C 72.35 H 4.55 N 7.03 Mol.-Masse 199.2

Gef. C 72.33 H 4.75 N 6.88 Mol.-Masse 199 (ms)

NMR($CDCl_3$): 4.07 (s, NCH₃), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13-7.5 (m, 3H), 7.73-8.0 (m, 1H).

IR: 1710

1-Methyl-8-chlor-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 133



2,35 g (0.01 mol) 127 wurden nach Vorschrift 4 mit DDQ dehydriert. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 229°, Ausb. 1.4g (60%).

$C_{12}H_8NO_2Cl$

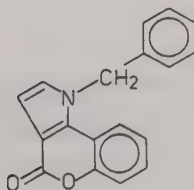
Ber. C 61.69 H 3.45 N 5.99 Cl 15.17 Mol.-Masse 233.6

Gef. C 61.70 H 3.45 N 6.20 Cl 15.28 Mol.-Masse 233/235 (ms)

NMR($CDCl_3$): 4.13 (s, NCH_3), 6.73-6.96 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 2H),
7.8-7.96 (m, 1H).

IR: 1710

1-Benzyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 134



2.77 g (0.01 mol) 128 wurden nach Vorschrift 4 mit DDQ dehydriert. Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 139° , Ausb. 1.78g (65%).

$C_{18}H_{13}NO_2$

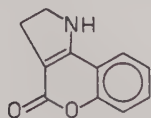
Ber. C 78.52 H 4.75 N 5.08 Mol.-Masse 275.3

Gef. C 78.60 H 4.83 N 5.17 Mol.-Masse 275 (ms)

NMR(d_6 -DMSO): 5.83 (s, CH_2), 6.86 (d, $J=3Hz$, 1H), 7.0-7.57 (m, 9H),
7.7-7.96 (m, 1H).

IR: 1730.

2,3-Dihydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 135



Darstellung nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid entweder aus 2.77 g (0.01 mol) 34h oder 2.01 g (0.01 mol) 34e. Weiße Kristalle (DMSO) Schmp. 237°, Ausb. bei Cyclisierung von 34e 0.7 g (38%), bei 34h 0.8 g (43%).

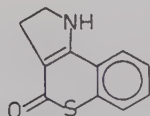
Darstellung durch katalytische Entbenzylierung von 128: 2.77 g (0.01 mol) 128 wurden in 200 ml absolutem EtOH mit 10 Gewichtsprozent Palladium/Kohle (Palladium Gehalt 10%) bei 60° 24 h lang bei 3 atü Druck hydriert. Ausb. 1.4 g (75%).

C₁₁H₉NO₂

Ber. C 70.57 H 4.84 N 7.48 Mol.-Masse 187.2

Gef. C 70.67 H 4.86 N 7.53 Mol.-Masse 187 (ms)

1,2-Dihydro-benzothiopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 136



2.35 g (0.01 mol) 36b wurden nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid cyclisiert. Schwach gelbe Kristalle (Eisessig), Schmp. 243°, Ausb. 1.2 g (60%).

C₁₂H₉NOS

Ber. C 65.00 H 4.46 N 6.89 S 15.77 Mol.-Masse 203.3

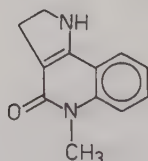
Gef. C 65.15 H 4.50 N 6.98 S 15.67 Mol.-Masse 203 (ms)

NMR(CF₃COOD): 3.3-3.73 (m, 2H), 4.13-4.5 (m, 2H), 7.77-8.0 (m, 3H arom.), 8.1-8.35 (m, 1H arom.).

IR: 3280, 1580.

UV: λ = 236, 264 s, 348 (log ϵ = 4.61, 3.87, 3.98)

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-pyrrolo-[3,2-c]-chinolin-2-on 137



2.32 g (0.01 mol) 41b wurden nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid cyclisiert. Weiße Kristalle (DMF), Schmp. 236°, Ausb. 0.76 g (38%).

C₁₂H₁₂N₂O

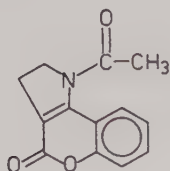
Ber. C 71.97 H 6.04 N 13.98 Mol.-Masse 200.2

Gef. C 71.81 H 5.98 N 13.93 Mol.-Masse 200 (ms)

NMR(CF₃COOD): 3.23-3.73 (m, 2H), 4.03 (s, NCH₃), 4.1-4.46 (m, 2H), 7.56-8.1 (m, 4H arom.)

IR: 3260, 1640.

2,3-Dihydro-1-acetyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 138



1.87 g (0.01 mol) 135 wurden in 300 ml Methylenchlorid suspendiert. Es wurde bis zur klaren Lösung Keten eingeleitet (ca. 3h) und anschließend 24 h stehen gelassen. Der nach dem Einrotieren der Lösung erhaltene weiße Niederschlag wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp. 155°, Ausb. 1.4 g (62%).

$C_{13}H_{12}NO_3$

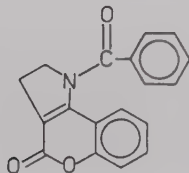
Ber. C 67.81 H 5.25 N 6.08 Mol.-Masse 230.2

Gef. C 67.92 H 5.16 N 6.14 Mol.-Masse 230 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.37 (s, CH₃), 2.83-3.27 (m, 2H), 4.03-4.43 (m, 2H), 7.13-7.58 (m, 3H arom.), 7.78-8.05 (m, 1H arom.).

IR: 1715, 1680.

2,3-Dihydro-1-benzoyl-benzopyrano-[4,3-b]-pyrrol-4-on 139



1.87 g (0.01 mol) 135 wurden in 15 ml abs. Pyridin gelöst, 2.10 g (0.015 mol) Benzoylchlorid zugetropft und 15 min lang auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Waschen mit H₂O aus viel Methanol umkristallisiert wurde. Weiße Kristalle, Schmp. 254°, Ausb. 2.3 g (80%).

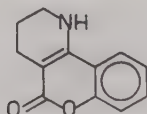
C₁₈H₁₃NO₃

Ber. C 74.21 H 4.49 N 4.80 Mol.-Masse 291.3

Gef. C 74.20 H 4.38 N 4.87 Mol.-Masse 291 (ms)

NMR(CDCl₃): 2.86-3.23 (m, 2H), 4.1-4.47 (m, 2H), 7.2-7.97 (m, 9H arom.).

1,2,3,4-Tetrahydro-benzopyrano-[4,3-b]-pyridin-5-on 141



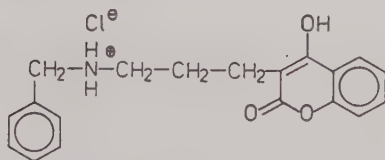
2.33 g 71a oder 3.09g 71b (0.01 mol) wurden nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid cyclisiert. Ausb.: Bei der Cyclisierung von 71a 0.6 g (30%), bei 71b 0.84 g (42%). Weiße Kristalle (Eisessig), Schmp. 236°.

C₁₂H₁₁NO₂

Ber. C 71.62 H 5.51 N 6.96 Mol.-Masse 201.2

Gef. C 71.69 H 5.58 N 6.91 Mol.-Masse 201 (ms).

3-(3-Benzylaminopropyl)-4-hydroxycumarin-hydrochlorid 145



6.19 g (0.02 mol) 71b wurden in 100 ml abs. MeOH suspendiert und 10 min. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend wurde 30 min. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend erhitzt. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 210°, Ausb. 4.3 g (70%).

$C_{19}H_{20}NO_3Cl$

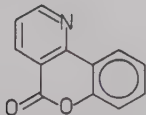
Ber. C 65.99 H 5.83 N 4.05 Cl 10.25 Mol.-Masse 345.8

Gef. C 66.20 H 5.87 N 4.24 Cl 10.20

NMR(d_6 -DMSO): 1.57-2.27 (m, 2H), 2.42-3.17 (m, 5H, 1H H/D-Tausch), 3.93-4.33 (m, 2H), 7.13-7.8 (m, 8H arom.), 7.86-8.13 (m, 1H arom.), 9.83 (m, 2H, OH, NH H/D-Tausch).

IR: 3400-2600, 1690, 1620.

Benzopyrano-[4,3-b]-pyridin-5-on 147



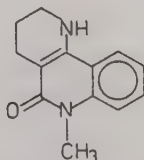
0.4 g (0.002 mol) 141 wurden in 50 ml abs. MeOH mit 0.91 g (0.004 mol) DDQ 24 h unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend erhitzt und anschließend 5 Tage bei Raumt. stehengelassen. Weiße Kristalle (Methanol), Schm. 169°, Ausb. 0.2 g (50%).

$C_{12}H_7NO_2$

Ber. C 73.09 H 3.57 N 7.10 Mol.-Masse 197.2

Gef. C 72.98 H 3.50 N 7.29 Mol.-Masse 197 (ms)

3,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-pyrido-[3,2-c]-chinolin-2-on 148



3.22 g (0.01 mol) 71c wurden nach Vorschrift 3 mit Pyridinhydrochlorid cyclisiert. Weiße Kristalle (Methanol), Schmp. 221°, Ausb. 0.87 g (41%).

Darstellung durch katalytische Entbenzylierung von 15o:

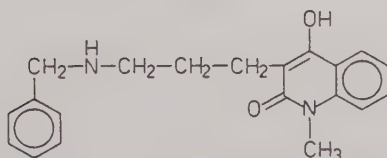
3.04 g (0.01 mol) 15o wurden in 200 ml abs. EtOH mit 10 Gewichtsprozent Palladium/Kohle (Palladium-Gehalt 10%) 24 h bei 60° und 3 atü Druck hydriert, Ausb. 1.5 g (70%).

$C_{13}H_{14}N_2O$

Ber. C 72.87 H 6.58 N 13.07 Mol.-Masse 214.3

Gef. C 72.81 H 6.68 N 13.03 Mol.-Masse 214 (ms)

1-Methyl-4-hydroxy-3-(3-benzylaminopropyl)-chinolin-2-on 149



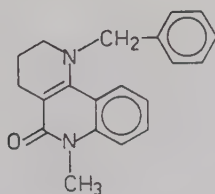
3.22 g (0.01 mol) 71c wurden mit methanolisch-wässriger KOH hydrolisiert (siehe Darstellung von Verbindung 110). Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 190°, Ausb. 1.9 g (60%).

$C_{20}H_{22}N_2O_2$

Ber. C 74.54 H 6.88 N 8.69 Mol.-Masse 322.2

Gef. C 74.67 H 6.92 N 8.47 Mol.-Masse 322 (ms)

3,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-6-benzyl-pyrido-[3,2-c]-chinolin-2-on 150



3.22 g (0.01 mol) 149 wurden thermisch (Verfahren 2) cyclisiert. Weiße Kristalle (Isopropanol), Schmp. 148°, Ausb. 1.46 g (48%).

$C_{20}H_{20}N_2O$

Ber. C 78.92 H 6.62 N 9.20 Mol.-Masse 304.4

Gef. C 78.72 H 6.58 N 9.18 Mol.-Masse 304 (ms)

Literaturverzeichnis

- [1] H. Bertram, Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 11, 334-337 (1980).
- [2] W.L. Bencze, Medizin unserer Zeit 6, 173-179 (1977).
- [3] P.G. Waser, A.J. Ganz und R.W. Pfirrmann, Arzneimittelforschung 28 (1) (1978), 6, 952-956.
- [4] N.A. Gracheva und S.S. Kukalenko, Khim.Gtersikl.Soedin. 1971, 6 773-774.
- [5] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stop, Justus-Liebigs Ann.Chem. 641, 1 (1961).
- [6] H. Brederbeck et al. Ber.Dtsch.Chem.Ges. 101, 41 (1968)
- [7] H. Brederbeck, W. Kantlehner und D. Schweizer Ber.Dtsch. Chem.Ges. 104, 3475 (1970)
- [8] G. Simchen, H. Hoffmann und H. Brederbeck, Ber.Dtsch. Chem.Ges. 101, 51 (1968).
- [9] H. Brederbeck, G. Simchen und G. Beck, Justus Liebigs Ann.Chem. 762, 62 (1972).
- [10] F. Eiden, Arch.Pharm. (Weinheim), 295, 516 (1962).
- [11] Ch. Jutz, R. Kirchlehner und H.J. Seidel, Ber.Dtsch. Chem.Ges. 102, 2301 (1969).
- [12] G. Desimoni und G. Tacconi, Chem.Rev. 75, 651 (1975).
- [13] R. Buyle und H.G. Viehe, Tetrahedron 24, 4217-4221 (1968).
- [14] W. Küster und F. Gassner, Hoppe Seyler's Z.Physiol. Chem. 145, 51 (1925).
- [15] E. Späth und H. Bretschneider, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 61, 327 (1928).
- [16] L. Ruzicka, Helv.Chim.Acta 4, 486 (1921).
- [17] H. Dobinsky, Diss. (1973) FU Berlin.

- [18] P.A. Bartlett, Tetrahedron Lett. 46, 4459-4462 (1970).
- [19] K. Büchel und F. Korte, Z. Anal.Chem. 190, 243-250 (1962).
- [20] L.J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chem. Konstitution, S 142.
- [21] B. Föhlisch, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 104, 348 (1971).
- [22] J. Thiele und G. Steimmig, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 40, 955 (1907). H. Dobinsky, Diss. FU Berlin 1973.
- [23] R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, J.Wiley & Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 9, 313 ff.
- [24] A. Treibs und A. Ohorodnik, Justus Liebigs Ann.Chem., 611, 149 (1958).
- [25] K. Almström, Justus Liebigs Ann.Chem., 411, 373 (1916).
- [26] J. Brodner und H. Rapoport, J.Org.Chem. 30, 3824 (1965).
- [27] Y.S. Rao und R. Filter, Chem.Ind. (London), 1862 (1964).
- [28] Ite Junya, Sankyo Ltd. Japan Kokai, 77, 105, 166.
- [29] Zusammenfassung in Houben-Weyl, Methoden der Org.Chemie, Band 11, 4, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1968, S.407.
- [30] C.A. Grob und P. Ankli, Helv.Chim.Acta 32, 2010, 2023 [1943].
- [31] W.O. Emery, Justus Liebigs Ann.Chem. 260, 137 (1890).
- [32] K.E. Schulte, J. Reisch und U. Stoess, Angew.Chem. 77, 1141 (1965).
- [33] K.E. Schulte und J. Reisch, Arch.Pharm. (Weinheim), 292, 125 (1959).
- [34] F. Korte und H.J. Schulze-Steinen, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 95, 2444 (1962).
- [35] W. Hirschmüller, Dissertation LMU München 1976.
- [36] R.H. Goodwin und F. Kavanagh, Archives of Biochemistry 27, 153 (1950).

- [37] Q.N. Porter und J. Baldas Mass Spectrometry of Hetero-cyclic Compounds.
- [38] B.K. Ganguly und P. Bagchi, J.Org.Chem. 21, 1415 (1956).
- [39] I.W.J. Still, N. Plavac, D.M. McKinnon und M.S. Chauhan, Can. J.Chem. (1976), 54, 280-289.
- [40] W.V.Turner und W.H. Pirkle, J.Org.Chem. 39, 1935 (1974).
- [41] A. Tartter, Chem.Zentralblatt, 2257 (1952).
- [42] H. Simonis und S. Rosenberg, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 47, 1232 (1914).
- [43] H.E.A. Kramer und R. Gompper, Tetrahedron Lett. 1963,969.
- [44] G.H. Alt und A.J. Speziale, J.Org.Chem. 30, 1407-1409 (1965).
- [45] E.A. Braude, A.G. Brook und R.P. Linstead, Soc. 1954, 3569.
- [46] J.F.J. Dippy und R.H. Lewis, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas. 56, 1000 (1937). A.A. Challis und G.R. Clemo, J.Chem. Soc. (London), 1947, 1692.
- [47] G.R. Clemo und L.K. Mishra, J.Chem.Soc. 73, 3660 (1951).
- [48] Y. Mollier und N. Lozach, Bull.Soc.Chim. Fr. 1958, 651
- [49] F. Eiden und I. Kochs, Planta Med. 15, 81 (1967).
- [50] H. Rapoport und K.G. Holden, J. Am.Chem.Soc. 82, 4395 (1960).
- [51] J.R. Price und J.B. Willis, Aust.J.Chem. 12, 589 (1959).
- [52] M.F. Grundon und N.J. McCorkindale, J.Chem.Soc. 2177 (1957).
- [53] D. Klamann und E. Schaffer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 87, 1294 (1954).
- [54] N.P. Buu-Hoi, Germain Saint Ruf und Bernhard Lobert, Bull.Soc.Chim.Fr. 1969 (5), 1769.
- [55] Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie 8, S.708.

- [56] R.A.W. Johnstone und Macolm E. Rose Tetrahedron 35,
2169- (1979).
- [57] Pawel Nantka-Namirski, J. Piechaczek und J. Wrotek,
Acta Poloniae Pharmazeutica 1976, 33 (6), 669-672.
- [58] R.E. Brown und J. Shavel, CA 85 P 21324 d [59456-o2-9].
- [59] Michio, Nakanishi, Oe, Takanori, Tsuruda und Mineo,
CA Vol. 80, 108503 g (1974).
- [60] A.M. Zhidkova, V.G. Granik, R.G. Glushkov, A.I.
Polezhaeva und M.D. Mashkovskii, Khimiko-Farmatsev-
ticheskii Zhurnal, Vol. 10, Nr. 5, 18-22, Mai 1976.
- [61] G. Weitzel, F. Schneider, A.M. Fretzdorf, J. Durst und
W.D. Hirschmann, Hoppe Seyler's Z. Physiol.Chem. 348,
433 (1976).

L e b e n s l a u f

Name: Baumann Egmont

geboren am: 29.1.1947

geboren in: Grünwald bei München

Eltern: Vater: Egmont Baumann, geb. 20.6.1921
gest. 30.12.1971
Mutter: Cläre Baumann, geb. Furtner

Schulbildung: 1953 - 1957 Volksschule in Grünwald
1957 - 1962 Neues Realgymnasium
München
1962 - 1965 Städt. Friedrich List-
Wirtschaftsaufbauschule
mit Abschluß Mittl. Reife
1965 - 1966 Besuch der Übergangsklasse
der Friedrich-List-Wirt-
schaftsschule zum Übertritt
in das Adolf-Weber-Wirt-
schaftsgymnasium
1966 - 1969 Städtisches Adolf-Weber-
Wirtschaftsgymnasium
München

Reifeprüfung: 28.6.1969 Abitur

Praktikantenzeit: 1969 - 1971 Praktikum für das Pharmazie-
studium in der Max-Weber-
Platz Apotheke München

Studium der Pharmazie: 1972 - 1975 an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Pharmazeutisches
Staatsexamen: Oktober 1975

Promotion: seit Februar 1976 unter Anleitung von
Prof. Dr. F. Eiden

D. GRÄBNER

DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI



Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon 09545 8791